

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva 0,03/0,15 mg, omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva 0,03/0,15 mg bevat 150 microgram levonorgestrel en 30 microgram ethinylestradiol per omhulde tablet.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke omhulde tablet bevat 58,170 mg lactosemonohydraat en 12,030 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.

Witte, ronde, dubbelbolle, omhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie

Bij de beslissing om Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE bij Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva zich verhoudt tot het risico bij andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Dosering

Hoe wordt Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva gebruikt?

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zondig met wat vloeistof, in de volgorde die op de strip staat aangegeven. Gedurende 21 opeenvolgende dagen moet

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

dagelijks één tablet worden ingenomen. Elke volgende strip wordt gestart na een tabletvrij interval van 7 dagen. Tijdens dit interval treedt doorgaans een onttrekkingsbloeding op. Deze bloeding begint meestal op de tweede of derde dag na de laatste tablet en is niet altijd voorbij op de dag waarop met de volgende strip wordt begonnen..

Hoe beginnen met Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva?

- *Geen voorafgaand gebruik van een hormonaal anticonceptivum (in de voorafgaande maand)* De eerste tablet dient op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw (dat wil zeggen op de eerste dag van haar menstruatie) te worden ingenomen. Het is ook mogelijk om op de tweede tot vijfde dag te beginnen, maar in dat geval wordt geadviseerd om gedurende de eerste 7 dagen van de eerste cyclus gelijktijdig een barrièremethode te gebruiken.

- *Overschakelen van een combinatie-orale combinatie-anticonceptiva (OAC), vaginale anticonceptivering of een anticonceptiepleister*
De vrouw dient bij voorkeur te beginnen met Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva op de dag na inname van de laatste hormoonbevattende tablet van haar voorafgaande combinatie-OAC, maar niet later dan op de dag na de gebruikelijke tabletvrije of placebo-tablet interval van het voorafgaande combinatie-OAC. Wanneer een vaginale anticonceptivering of een anticonceptiepleister is gebruikt, dient de vrouw bij voorkeur te beginnen met het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva op de dag van verwijdering, maar niet later dan op de dag waarop een nieuwe ring zou moeten worden ingebracht of een nieuwe pleister geplakt zou moeten worden.

- *Overschakelen van een progestageenmethode (OAC met alleen een progestageen, injectiepreparaat, implantaat) of progestageen-afgevend intra-uterien device (IUD, spiraal)* De vrouw mag overschakelen van een OAC met alleen een progestageen wanneer zij wil (van een implantaat of IUD op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar moet in al deze gevallen geadviseerd worden om tijdens de eerste 7 dagen van de tablet-inname aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- *Na een abortus in het eerste trimester*
Met de tabletten kan onmiddellijk worden gestart. In dat geval zijn er geen andere anticonceptiemiddelen noodzakelijk.

- *Na een bevalling of een abortus in het tweede trimester*
Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.
Aangeraden wordt tussen 21 tot 28 dagen na de bevalling of na de abortus in het tweede trimester te starten. Als later wordt gestart, moet gedurende de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremethode worden gebruikt. Wanneer echter al geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden moet een zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met het combinatie-OAC begint.

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

Wat te doen na het vergeten van tabletten?

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva bevat van beide hormonen een zeer lage dosis en als gevolg hiervan is, als een pil wordt overgeslagen, de marge voor de werkzaamheid klein.

Als de vrouw **minder dan 12 uur te laat** is met het innemen van een tablet is de bescherming tegen zwangerschap niet verminderd. De vrouw moet de tablet vervolgens innemen zodra ze hieraan denkt en de volgende tabletten kunnen weer op het normale tijdstip worden ingenomen.

Als de vrouw **meer dan 12 uur te laat** is met het innemen van een tablet kan de bescherming tegen zwangerschap verminderd zijn. Het beleid dient dan te worden bepaald op geleide van de volgende basisregels:

1. Het innemen van de tabletten mag nooit langer dan 7 achtereenvolgende dagen worden onderbroken.
2. Tabletten moeten 7 dagen zonder onderbreking worden ingenomen om de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as voldoende te onderdrukken.

Daarom kan in de dagelijkse praktijk het volgende advies worden gegeven:

Eerste week

De vrouw moet het laatste overgeslagen tablet innemen zodra ze hieraan denkt, ook als dit betekent dat ze 2 tabletten tegelijk moet innemen. Daarna kan ze de volgende tabletten weer op het normale tijdstip innemen. Gedurende de daaropvolgende 7 dagen moet bovendien gelijktijdig een barrièremethode, bv. een condoom, worden gebruikt. Wanneer de vrouw gedurende de 7 dagen voorgaand aan het overslaan van de tablet geslachtsgemeenschap heeft gehad moet met een mogelijke zwangerschap rekening worden gehouden. Naarmate meer tabletten zijn overgeslagen en naarmate dit dichterbij de gebruikelijke tabletvrije periode heeft plaatsgevonden, des te groter is het risico van zwangerschap.

Tweede week

De vrouw moet het laatste overgeslagen tablet innemen zodra ze hieraan denkt, ook als dit betekent dat ze 2 tabletten tegelijk moet innemen. Daarna kan ze de volgende tabletten weer op het normale tijdstip innemen. Als de vrouw de tabletten gedurende de 7 dagen vóór de overgeslagen tablet op de juiste wijze heeft ingenomen, is het niet noodzakelijk extra anticonceptie maatregelen te nemen. Als de vrouw de tabletten niet op de juiste wijze heeft ingenomen of als ze meer dan één tablet heeft overgeslagen, dan moet haar worden geadviseerd om gedurende de volgende 7 dagen extra anticonceptie maatregelen te nemen.

Derde week

Door de naderende tabletvrije periode van 7 dagen dreigt het risico van verminderde betrouwbaarheid van het anticonceptiemiddel. Door het aanpassen van het tabletinnameschema kan echter worden voorkomen dat de contraceptieve betrouwbaarheid daadwerkelijk vermindert. Bij het opvolgen van één van de volgende twee adviezen is dan ook geen aanvullende anticonceptie nodig, mits de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet allemaal correct heeft ingenomen. Is dit niet het geval, dan moet de vrouw de eerste van deze twee opties opvolgen en ook gedurende de volgende 7 dagen extra anticonceptie maatregelen nemen.

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

1. De vrouw moet het laatste gemiste tablet innemen zodra ze hieraan denkt, ook al betekent dit dat ze 2 tabletten tegelijk moet innemen. Daarna neemt ze de volgende tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in. Zodra de huidige strip is gebruikt, moet meteen met de volgende strip worden begonnen, en dat houdt in dat er geen tabletvrije periode is. Waarschijnlijk treedt er pas aan het einde van de tweede strip een onttrekkingsbloeding op, maar de vrouw kan last krijgen van spotting of een doorbraakbloeding op dagen waarop wel een tablet wordt ingenomen.
2. Het is ook mogelijk te stoppen met het innemen van de tabletten uit de huidige strip. De vrouw moet dan een tabletvrije periode van maximaal 7 dagen inlassen, inclusief de dagen waarop zij tabletten was vergeten, en daarna verdergaan met de volgende strip.

Wanneer de vrouw verscheidene tabletten heeft vergeten en er tijdens de eerste normale tabletvrije periode geen onttrekkingsbloeding optreedt, dan moet de mogelijkheid van een zwangerschap worden overwogen.

Advies in geval van maagdarfstoornissen

Bij ernstige maag-darmklachten (bijv. overgeven of diarree) kan de absorptie van de werkzame bestanddelen onvolledig zijn en moeten extra anticonceptiemaatregelen worden genomen.

Bij braken en/of diarree binnen 3 tot 4 uur na het innemen van de tablet moet er zo snel mogelijk een nieuwe (vervangende) tablet worden ingenomen. De nieuwe tablet moet binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van tabletinname worden genomen als dit mogelijk is. Als er echter meer dan 12 uren zijn verstreken, geldt het advies voor het vergeten van tabletten dat in rubriek 4.2 onder 'Wat te doen na het vergeten van tabletten?' is gegeven.

Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere strip nemen.

De maandelijkse bloeding uitstellen of blijvend naar een andere dag verplaatsen

Om een menstruatie uit te stellen moet de vrouw onmiddellijk, zonder onderbreking, met een nieuwe strip beginnen nadat de huidige strip is verbruikt. Een menstruatie kan net zo lang worden uitgesteld als wenselijk is, maar niet tot later dan het einde van de tweede strip. Gedurende deze tijd kan er een doorbraakbloeding of spotting optreden. Het regelmatig innemen van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva wordt vervolgens na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen hervat.

Als een vrouw haar startdag of haar menstruatie wil verschuiven naar een andere dag van de week kan men haar adviseren de tabletvrije periode met het gewenste aantal dagen in te korten. Hoe korter de tussenperiode, des te groter is het risico dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt en dat de vrouw last zal hebben van een doorbraakbloeding en spotting tijdens de tweede strip (net als het geval is bij het uitstellen van een menstruatie).

Speciale populaties

Kinderen en adolescenten

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva is alleen geïndiceerd na de menarche.

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 juli 2024

Bladzijde : 5

Oudere patiënten

Niet van toepassing. Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leveraandoeningen (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek verricht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De beschikbare data geven geen aanleiding tot een verandering van behandeling voor deze patiëntengroep.

4.3 Contra-indicaties

Bij aanwezigheid van een van onderstaande aandoeningen mogen geen OAC's worden gebruikt. Indien een van deze aandoeningen optreedt tijdens het eerste OAC-gebruik moet onmiddellijk met het gebruik van het product worden gestopt.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - o Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
 - o Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
 - o Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
 - o Een hoog risico van veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
 - o Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
 - o Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack (TIA))
 - o Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans)
 - o Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
 - o Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dyslipoproteïnemie
- Pancreatitis of een dergelijke aandoening in de voorgeschiedenis, indien samenhangend met

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

- ernstige hypertriglyceridemie.
- Manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
 - Manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne)
 - Aanwezigheid van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de borsten), of een vermoeden daarvan
 - Vaginale bloedingen waarvan de diagnose niet is gesteld
 - Amenorroe met onbekende oorzaak.
 - Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die, glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Wanneer een van de onderstaande aandoeningen/risicofactoren aanwezig is, moeten in elk afzonderlijk geval de voordelen van OAC-gebruik worden afgewogen tegen de mogelijke risico's en moeten deze voordat de vrouw beslist het product te gaan gebruiken met haar worden besproken. Wanneer een van deze aandoeningen of risicofactoren verergeren, verslechteren of voor het eerst optreden moet de vrouw contact opnemen met haar arts. De arts moet dan beslissen of het OAC-gebruik moet worden gestaakt.

Vasculaire aandoeningen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico van veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **De beslissing om**

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva te gebruiken mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.

Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).

**ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

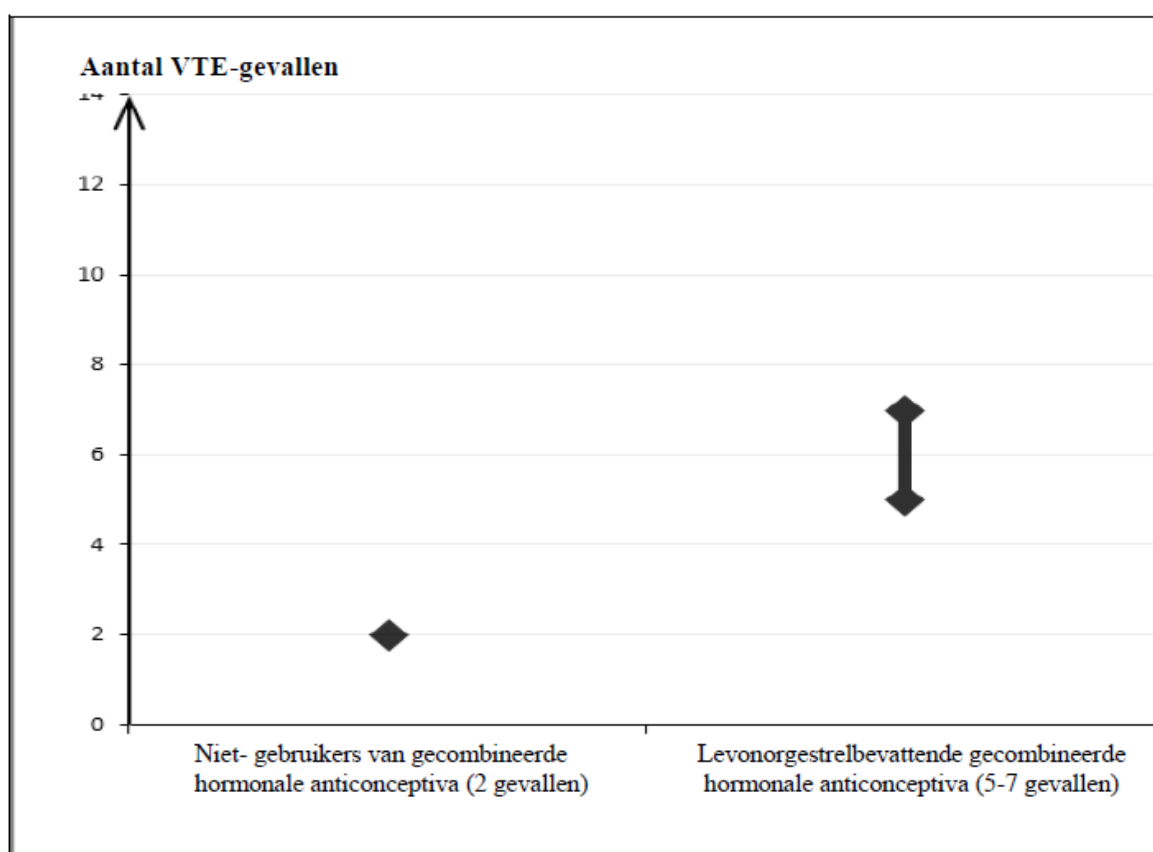
Bladzijde : 7

Naar schatting zullen ongeveer 6¹ van de 10.000 vrouwen die een levonorgestrelbevattend gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen.

Dit aantal VTE's per jaar is kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar



In extreem zelden voorkomende gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën.

Risicofactoren voor VTE

¹ Middelste punt van het bereik ('mid-point of range') van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie de tabel).

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een verhoogd risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren.	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pil te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar

Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over 'Zwangerschap en borstvoeding' zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):

- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

- plotseling ontstaan van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoë (bloedspuwing)
- scherpe pijn op de borst
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bijv. 'kortademigheid', 'hoesten') zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties).

Andere verschijnselen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

Als de occlusie in het oog is gelokaliseerd, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien tot progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transient ischaemic attack], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

risico. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooraf belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders)	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus

Symptomen van ATE

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

- plotselinge moeite met zien in één of beide ogen
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak
- verminderd bewustzijn, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een transient ischaemic attack (TIA) is.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):

- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag
- vol gevoel, indigestie of naar adem snakken
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid
- extreme zwakte, angst of kortademigheid
- snelle of onregelmatige hartslag.

Er moet worden gestart met een andere, geschikte anticonceptiemethode wegens de teratogeniciteit van therapie met anticoagulantia (coumarinederivaten).

Tumoren

In enkele epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico van cervixcarcinoom bij vrouwen die lange tijd een gecombineerd OAC gebruiken (> 5 jaar) gemeld, maar er blijft onduidelijkheid bestaan over de mate waarin dit gegeven is toe te schrijven aan versturende factoren van seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Uit een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken blijkt dat bij vrouwen die nu een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico (RR=1,24) bestaat op de diagnose borstkanker. Dit extra risico verdwijnt geleidelijk gedurende de 10 jaar na het stoppen met het gebruik van een combinatie-OAC. Omdat borstkanker bij vrouwen jonger dan 40 jaar slechts zelden voorkomt is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of recent gebruikt hebben klein in verhouding tot het levenslange risico van borstkanker.

Deze onderzoeken bieden geen bewijs voor een causale relatie. Het waargenomen patroon van een verhoogd risico kan het gevolg zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij OAC-gebruiksters, van de biologische effecten van OAC's of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder gevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn bij OAC-gebruikers benigne levertumoren gemeld en in nog zeldzamere gevallen maligne levertumoren. In op zichzelf staande gevallen hebben deze tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen geleid. Indien bij een vrouw die een OAC gebruikt ernstige hoge buikpijn ontstaat, een leververgroting wordt waargenomen of wanneer er aanwijzingen zijn voor een intra-abdominale bloeding, dan moet bij de differentiaaldiagnose de aanwezigheid van een levertumor worden overwogen.

Andere aandoeningen

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of wanneer dit in de familiegeschiedenis voorkomt, kan bij het gebruik van OAC's het risico van pancreatitis verhoogd zijn.

Hoewel bij veel vrouwen die OAC's gebruiken lichte verhogingen van de bloeddruk zijn gemeld, zijn klinisch relevante verhogingen van de bloeddruk zeldzaam. Slechts in deze zeldzame gevallen is een onmiddellijk staken van het gebruik van het OAC gerechtvaardigd. Een systematische relatie tussen het gebruik van een OAC en klinische hypertensie is niet vastgesteld. Wanneer tijdens het gebruik van een OAC bij reeds bestaande hypertensie, continu verhoogde bloeddrukwaarden of een significante stijging van de bloeddruk niet adequaat wordt gereageerd op behandeling met antihypertensiva moet het OAC worden onthouden. Daar waar dit als juist wordt beschouwd, kan het gebruik van een OAC worden hervat zodra met antihypertensieve behandeling weer normotensieve waarden zijn bereikt.

Van de volgende aandoeningen is gemeld dat deze in geval van zwangerschap of door OAC-gebruik op kunnen treden of kunnen verslechteren, maar de bewijzen voor een verband met het OAC-gebruik zijn niet overtuigend: aan geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus; galsteenvorming; porfyrie, systemische lupus erythematosus; hemolytisch uremisch syndroom; sydenham-chorea, herpes gestationis, aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies, depressieve stemming.

Exogene oestrogenen kunnen mogelijk symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

Door acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kan het stoppen met OAC-gebruik noodzakelijk zijn totdat de leverfunctiewaarden weer binnen het normale bereik liggen. Recidief van cholestatische geelzucht en/of cholestasegerelateerde pruritus wat eerder tijdens de zwangerschap of tijdens eerder gebruik van geslachtshormonen optrad, maakt het staken van het OAC-gebruik noodzakelijk.

Hoewel OAC's een licht effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie is er over het algemeen geen reden om het therapeutisch regime bij diabetici die een OAC met een lage dosis (minder dan 0,05 mg ethinylestradiol) gebruiken aan te passen. Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden gecontroleerd, met name in het vroege stadium van het OAC-gebruik.

Verergering van de endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en/of een ulceratieve colitis is gemeld tijdens OAC-gebruik.

Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

In sommige gevallen kan chloasma optreden, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een aanleg voor chloasma moeten blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling tijdens het gebruik van een OAC vermijden.

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

Medisch onderzoek/consult

Voorafgaand aan het voor het eerst of opnieuw gebruiken van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva moet een volledige medische anamnese worden afgenomen (inclusief de familiegeschiedenis) en moet een zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moeten worden gemeten en lichamelijk onderzoek moet worden verricht, op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en de waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva, ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter voor de gebruiker zorgvuldig door te lezen en zich aan de adviezen hierin te houden. De frequentie en de aard van de onderzoeken moet worden gebaseerd op vastgestelde praktijkrichtlijnen en moet aan de individuele vrouw worden aangepast.

Men dient vrouwen erop te wijzen dat orale anticonceptiva geen bescherming bieden tegen hiv (aids) of andere seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's).

Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van OAC's kan worden gereduceerd in geval van overgeslagen tabletten, braken of diarree of gelijktijdige medicatie (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Verminderde cycluscontrole

Bij gebruik van alle OAC's kan een onregelmatige bloeding (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste paar maanden. Daarom is beoordeling van eventuele onregelmatige bloedingen alleen zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli. Bij gebruikers van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva werd tijdens de eerste 6 maanden bij meer dan 50% van de gebruikers van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva een bloeding (spotting en/of doorbraakbloeding) gemeld.

Wanneer de onregelmatige bloedingen aanhouden of optreden na eerdere regelmatige cycli, dient men te denken aan niet-hormonale oorzaken en zijn adequate, diagnostische maatregelen geïndiceerd om maligniteit of zwangerschap uit te sluiten. Dit kan ook een curettage inhouden.

Bij sommige vrouwen treedt er tijdens de tabletvrije periode geen onttrekkingsbloeding op. Wanneer het OAC volgens de instructies beschreven in rubriek 4.2 is ingenomen, dan is het niet waarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Wanneer het OAC echter vóór de eerste gemiste onttrekkingsbloeding niet volgens de instructies is ingenomen, of wanneer twee onttrekkingsbloedingen niet zijn opgetreden, moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat wordt doorgegaan met het innemen van het OAC.

Hulpstoffen

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Sucrose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Let op! Controleer de voorschriften/bijsluiter van het geneesmiddel dat tegelijkertijd wordt toegediend om eventuele interacties vast te stellen.

Effecten van andere geneesmiddelen op Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva

Interacties tussen OAC's en andere geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van het anticonceptivum verstoren en/of tot een doorbraakbloeding leiden.

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die de microsomale enzymen induceren, wat kan resulteren in een verhoogde klaring van geslachtshormonen en wat doorbraakbloedingen en/of zwangerschap tot gevolg kan hebben.

Beleid bij interactie

Enzyminductie kan al worden geobserveerd na een paar dagen van de behandeling. De maximale enzyminductie wordt in het algemeen binnen een paar weken gezien. Na het stoppen van de therapie kan de enzyminductie nog wel 4 weken aanhouden.

Kortdurende behandeling

Vrouwen onder behandeling met deze geneesmiddelen moeten naast een combinatie-OAC tijdelijk een barrièremiddel gebruiken of een andere anticonceptiemethode kiezen. Het barrièremiddel moet tijdens de duur van de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling gebruikt worden. Als gelijktijdige geneesmiddeltoediening verder reikt dan het einde van de strip, moet de vrouw meteen doorgaan met de volgende strip, zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

Langdurige behandeling

Bij vrouwen die een langdurige behandeling met leverenzyminducerende werkzame stoffen ondergaan, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aangeraden.

De volgende interacties zijn bekend in de literatuur.

Stoffen die de klaring van combinatie-OAC's verhogen (verminderde werkzaamheid van combinatie-OAC's door enzyminductie), bijvoorbeeld:

Barbituraten, bosentan, fenytoïne, primidon, carbamazepine, rifampicine, en hiv-medicatie ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en producten die het kruidenmiddel Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

Stoffen met variabele effecten op de klaring van combinatie-OAC's:

Veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers, inclusief combinaties met HCV-remmers, kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met combinatie-OAC's, de plasmaconcentraties van het oestrogeen of progestagenen verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van deze veranderingen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijvende informatie van hiv/HCV-medicijnen die gelijktijdig worden toegediend worden geraadpleegd om potentiële interacties vast te stellen en alle daarmee samenhangende aanbevelingen. In geval van twijfel dient een extra barrièrevormende anticonceptiemethode te worden gebruikt door vrouwen die een behandeling ondergaan met een proteaseremmer of niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers.

Stoffen die de klaring van combinatie-OAC's verlagen (enzymremmers)

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is onbekend.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van het oestrogeen, progestageen of van beide verhogen.

Er is aangetoond dat een etoricoxibdosering van 60-120 mg/dag de plasmaconcentratie van ethinylestradiol 1,4 tot 1,6 keer verhoogt bij gelijktijdig gebruik van een combinatie-OAC met 0,035 mg ethinylestradiol.

Effecten van combinatie-OAC's op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van bepaalde andere geneesmiddelen beïnvloeden. Daardoor kunnen plasma- en weefselconcentraties zowel stijgen (bv. cyclosporine) als dalen (bv. lamotrigine).

Klinische data suggereren dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt, wat leidt tot een zwakke (bijvoorbeeld theofylline) of matige (bijvoorbeeld tizanidine) toename in hun plasmaconcentratie.

NB: voor het vaststellen van mogelijke interacties moet de voorschrijfinformatie van andere geneesmiddelen worden geraadpleegd.

Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C-virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALAT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALAT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3).

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

Daarom moeten gebruiksters van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiemiddelen wordt gestart. Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva kan 2 weken na afloop van de behandeling met deze combinatiemiddelen worden hervat.

Andere vormen van interacties

Laboratoriumonderzoeken

Het gebruik van anticonceptiesteroïden kan van invloed zijn op de resultaten van bepaalde laboratoriumtests, inclusief biochemische parameters voor de lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie; plasmaspiegels voor (transport-)eiwitten (bv. corticosteroïdenbindende globuline en lipide/lipoproteïne fracties), parameters voor koolhydraatmetabolisme en parameters voor bloedstolling en fibrinolyse. De veranderingen blijven over het algemeen binnen het normale laboratoriumreferentiebereik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva is tijdens zwangerschap niet geïndiceerd.

Als de vrouw zwanger wordt terwijl ze Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva gebruikt, moet verdere inname onmiddellijk worden gestaakt.

De meeste epidemiologische onderzoeken lieten echter geen verhoogd risico voor geboortedefecten zien bij kinderen die werden geboren bij vrouwen die voorafgaand aan de zwangerschap anticonceptiva gebruikten, noch werd een teratogeen effect waargenomen wanneer een combinatie-OAC werd gebruikt zonder dat de gebruikster wist dat zij zwanger was.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

De lactatie kan worden beïnvloed door combinatie-OAC's, omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en een effect kunnen hebben op de samenstelling ervan. Daarom wordt het gebruik van een combinatie-OAC over het algemeen niet aanbevolen voordat de moeder volledig is gestopt met het geven van borstvoeding. Bij het gebruik van een combinatie-OAC kunnen kleine hoeveelheden anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten worden uitgescheiden met de melk. Deze hoeveelheden kunnen een effect hebben op het kind.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen met Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva zijn nausea, abdominale pijn, gewichtstoename, hoofdpijn, depressieve stemming, stemmingsverandering, pijn in de borsten en gevoelige borsten. Deze treden op bij $\geq 1\%$ tot $\leq 10\%$ van de gebruiksters.

Ernstige bijwerkingen zijn arteriële trombo-embolie en veneuze trombo-embolie.

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gerapporteerd bij gebruiksters van ethinylestradiol/levonorgestrel bevattende OAC's waaronder Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva:

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

*Ze*er vaak ($\geq 1/10$)

*Va*ak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

*Ze*er zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

**ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Vochtretentie		
Psychische stoornissen	Depressieve stemming, stemmingswijziging	Lager libido	Hoger libido	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Migraine		
Oogaandoeningen			Contactlensintolerantie	
Bloedvataandoeningen			Veneuze tromboembolie (VTE), Arteriële tromboembolie (ATE)	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid, buikpijn	Braken, diarree		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, urticaria	Erythema nodosum, erythema multiforme	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Gevoeligheid van de borsten, pijn aan de borsten	Borstvergroting	Borstafscheiding, vaginale afscheiding	
Onderzoeken	Gewichtstoename		Gewichtsverlies	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transient ischaemic attacks (TIA's), veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

Bijwerkingen met een zeer lage frequentie of waarvan de symptomen verlaat optreden, die worden gezien als gerelateerd aan de groep gecombineerde orale anticonceptiva, worden hieronder weergegeven (zie ook de rubrieken 4.3 en 4.4):

Tumoren

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

- De frequentie van de diagnose borstkanker is heel licht toegenomen bij gebruiksters van combinatie-OAC's. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40, is het aantal extra gevallen klein vergeleken met het levenslange risico van borstkanker. Een oorzakelijk verband met combinatie-OAC's is onbekend.
- Levertumoren (goedaardig en kwaadaardig).

Andere aandoeningen

- Verhoogd risico op pancreatitis bij vrouwen met hypertriglyceridemie
- Hypertensie
- Optreden of verslechteren van aandoeningen waarvoor geen eenduidig verband is aangetoond met het gebruik van combinatie-OAC's: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematoses; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies
- Verstoringen van de leverfunctie
- Veranderingen in glucosetolerantie of effect op perifere insulineresistentie
- Ziekte van Crohn, ulceratieve colitis
- Chloasma

Interacties

Doorbraakbloedingen en/of falen van de anticonceptie kunnen ontstaan door interactie van andere geneesmiddelen (enzyminducerende middelen) met orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen gedaan van ernstige schadelijke effecten als gevolg van overdosering. Symptomen die kunnen worden veroorzaakt door een overdosis zijn misselijkheid, braken en een onttrekkingsbloeding. Een onttrekkingsbloeding kan zelfs bij meisjes vóór hun menarche optreden, als zij per ongeluk het geneesmiddel innemen. Er bestaat geen tegengif en verdere behandeling is alleen symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties, ATC-code: G03AA07

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 juli 2024

Bladzijde : 20

Totale Pearl Index (falen van de methode + falen gebruikster): 0,59 (bovenste, tweezijdige 95%-betrouwbaarheids grens: 0,85).

De anticonceptieve werking van OAC's is gebaseerd op de interactie van verscheidene factoren. De belangrijkste van deze factoren zijn het remmen van de ovulatie en veranderingen in het baarmoederslijmvlies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Levonorgestrel

Absorptie

Oraal toegediende levonorgestrel wordt snel en volledig geabsorbeerd. Maximale plasmaspiegels van 3 ng/ml worden ca. 1 uur na inname van 150 µg levonorgestrel bereikt. De biologische beschikbaarheid bedraagt bijna 100%. Totale plasmaconcentraties zijn sterk afhankelijk van de SHBG-concentraties (SexHormoonBindend Globuline-concentraties).

Distributie

Levonorgestrel wordt aan serumalbumine en aan geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) gebonden. Slechts ongeveer 1,1% van de totale geneesmiddelconcentratie in serum is als vrij steroïd aanwezig en ongeveer 65% wordt specifiek gebonden aan SHBG en ongeveer 35% wordt niet-specifiek aan albumine gebonden. De door ethinylestradiol geïnduceerde stijging van de SHBG-concentratie beïnvloedt de relatieve verdeling van levonorgestrel in verschillende eiwitfracties. Inductie van het bindingseiwit veroorzaakt een stijging van de SHBG-gebonden fractie en een daling van de aan albumine gebonden fractie. Het schijnbare verdelingsvolume van levonorgestrel is ongeveer 129 l na een enkele dosis.

Levonorgestrel gaat in geringe mate over in de moedermelk (0,1% van de dosis).

Biotransformatie

Levonorgestrel (LNG) wordt uitgebreid gemetaboliseerd. De meest belangrijke metabole routes zijn de reductie van de Δ^4 -3-oxo-groep en hydroxylering op posities 2 α , 1 β en 16 β , gevolgd door conjugatie. Verder is CYP3A4 betrokken bij het oxidatieve metabolisme van LNG, maar in vitro data suggereren dat deze metabole route minder relevant is dan reductie en conjugatie.

De metabole klaringssnelheid uit serum is ongeveer 1,3 - 1,6 ml/min/kg.

Eliminatie

De levonorgestrelwaarden in serum dalen in twee fasen. De terminale halfwaardetijd wordt gekenmerkt door een lange halfwaardetijd van ongeveer 25 uur. Levonorgestrel wordt niet in ongewijzigde vorm uitgescheiden. De metabolieten ervan worden in urine en in gal uitgescheiden, met een urine/fecesratio van ongeveer 1:1. De halfwaardetijd van uitscheiding van de metabolieten is ongeveer 1 dag.

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 juli 2024

Bladzijde : 21

Steady state

Tijdens het continue gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva stijgen de levonorgestrelwaarden in serum met ongeveer een factor drie, waarbij steady-state-condities worden bereikt tijdens de tweede helft van de behandelcyclus. De farmacokinetiek van levonorgestrel wordt beïnvloed door de SHBG-waarden in serum, die met een factor 1,5–1,6 stijgen tijdens het gebruik van oestradiol. Daarom zijn het klaringpercentage uit serum en het distributievolume enigszins gereduceerd bij steady state (0,7 ml/min/kg en ongeveer 100 l).

Ethinylestradiol

Absorptie

Oraal toegediende ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Na toediening van 30 µg ethinylestradiol worden maximale plasmaconcentraties van 100 pg/ml bereikt na 1-1,5 uur. Ethinylestradiol ondergaat een sterk first-pass-effect dat sterke interindividuele variatie vertoont. De absolute biologische beschikbaarheid is ca. 45% (de interindividuele variatie is ongeveer 20–65%).

Distributie

Ethinylestradiol is in hoge mate (ongeveer 98%) maar niet-specifiek gebonden aan serumalbumine, en induceert een stijging van de serumconcentraties van SHBG. Het schijnbare verdelingsvolume van ethinylestradiol is ongeveer 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformatie

Ethinylestradiol wordt volledig gemetaboliseerd (metabole plasmaklaring 5 ml/min/kg). De gevormde metabolieten worden met de urine (40%) en via de gal/faeces (60%) uitgescheiden.

Ethinylestradiol is in vitro een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en ook een mechanismegebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

Ethinylestradiol ondergaat presystemische conjugatie zowel in het slijmvlies van de dunne darm als in de lever. Ethinylestradiol wordt primair gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, waarbij verscheidene verschillende gemethyleerde metabolieten worden gevormd die aanwezig zijn als vrije metabolieten of in de vorm van glucuronide- of sulfaatconjugaten in serum. De metabole klaringssnelheid uit serum is ongeveer 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminatie

De serumwaarden van ethinylestradiol dalen in twee fasen die door halfwaardetijden van respectievelijk ongeveer 1 uur en 10-20 uur worden gekenmerkt.

Ethinylestradiol wordt niet in ongewijzigde vorm uitgescheiden. De metabolieten ervan worden in urine en in gal uitgescheiden, met een ratio van ongeveer 4:6, en de halfwaardetijd is ongeveer 1 dag.

Steady state concentratie

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 22

De ethinylestradiol plasmaconcentratie in de steady state, die na ca. 5 toedieningen wordt bereikt, is ongeveer 40% hoger dan na eenmalige dosering.

Ethinylestradiol induceert de hepatische synthese van SexHormoonBindend Globuline (SHBG) en van CorticoïdBindend Globuline (CBG). Tijdens de inname van 30 µg ethinylestradiol neemt de plasmaconcentratie van SHBG toe van 70 tot 200 nmol/l.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Levonorgestrel en ethinylestradiol hebben een bekende hormonale werking. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

Hierbij moet echter wel in gedachten worden gehouden dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Talkpoeder

Povidon K-25

Magnesiumstearaat

Omhulling

Sucrose

Talkpoeder

Calciumcarbonaat

Povidon K-90

Glycerol

Macrogol 6000

Titaniumdioxide (E171)

Carnaubawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 09 juli 2024

Bladzijde : 23

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen.

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Teva 0,03/0,15 mg is verpakt in blisterverpakkingen à 21, 63, 126 en 273 omhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 107117

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 mei 2010

Datum van laatste verlenging: 4 mei 2015

**ETHINYLESTRADIOL/LEVONORGESTREL TEVA 0,03/0,15 MG
omhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 09 juli 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 24

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9, 5.2 en 5.3: 16 augustus 2024.

0724.10v.FN