

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 150 microgram levonorgestrel en 30 microgram ethinylestradiol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 84 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Gele, ronde tablet met een diameter van 6 mm en een dikte van minder dan 4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie

Bij de beslissing om Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram 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 Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram 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

Oraal gebruik

Dosering

Hoe wordt Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram ingenomen?

De tabletten dienen elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip te worden ingenomen, eventueel met wat vloeistof.

Gedurende 21 opeenvolgende dagen dient één tablet te worden ingenomen. Elke daaropvolgende strip wordt aangebroken na een tabletvrije periode van 7 dagen waarin doorgaans een onttrekkingsbloeding optreedt.

De bloeding treedt meestal binnen 2 tot 3 dagen op nadat de laatste tablet is ingenomen en het kan zijn dat deze nog niet is gestopt wanneer een nieuwe strip wordt aangebroken.

Hoe te beginnen met Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram

- Geen voorafgaand gebruik van een hormonaal anticonceptivum [in de afgelopen maand]:

De eerste tablet wordt ingenomen op de eerste dag van de natuurlijke cyclus van de vrouw (de eerste dag van de menstruatie). Het is toegestaan op dag 2-5 te beginnen, maar in dat geval dient een aanvullende niet-hormonale anticonceptiemethode (barrièremethode) te worden gebruikt gedurende de eerste 7 dagen van de behandeling.

- Overstappen van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum (combinatiepil, vaginale ring, transdermale pleister):

Bij voorkeur wordt gestart met het gebruik van Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram, filmomhulde tabletten op de dag nadat de laatste actieve tablet van de vorige combinatiepil is ingenomen (of na verwijdering van een vaginale ring of pleister), maar in het uiterste geval op de dag die volgt op de gebruikelijke tabletvrije (ringvrije, pleistervrije) periode of de laatste placebotablet van het vorige hormonale anticonceptivum.

- Overstappen van een anticonceptivum dat alleen progestageen bevat (anticonceptiepil die alleen progesteron bevat, injectiepreparaat [prikpil], implantaat) of van een progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS, een spiraaltje).

Indien er hiervoor een oraal anticonceptivum dat alleen progesteron bevat is gebruikt, kan op elke gewenste dag worden overgestapt; de overstap van een implantaat of IUS dient plaats te vinden op de dag van verwijdering, en in geval van een prikpil op het moment dat de volgende injectie zou moeten worden gegeven. In elk geval is het gebruik van een aanvullende niet-hormonale anticonceptiemethode (barrièremethode) noodzakelijk gedurende de eerste 7 dagen dat Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram, filmomhulde tabletten worden ingenomen.

- Na een abortus in het eerste trimester

Er kan onmiddellijk worden gestart met Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram, filmomhulde tabletten. In dit geval is het niet nodig een aanvullende anticonceptiemethode te gebruiken.

- Na een bevalling of een abortus in het tweede trimester

Het gebruik van de tabletten begint 21 tot 28 dagen na de bevalling of een abortus in het tweede trimester. Wanneer later wordt gestart, dient een aanvullende niet-hormonale anticonceptiemethode (barrièremethode) te worden gebruikt gedurende de eerste 7 dagen dat de tabletten worden ingenomen. Indien er al geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, dient een zwangerschap eerst te worden uitgesloten voordat wordt gestart met Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram, filmomhulde tabletten, of moet de vrouw wachten tot haar eerstvolgende menstruatie.

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.

Wat te doen na het vergeten van tabletten?

Als één tablet is vergeten, maar alsnog binnen 12 uur van het gebruikelijke tijdstip wordt ingenomen, is de anticonceptieve bescherming niet verminderd. De volgende tablet moet op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Als er meer dan 12 uur is verstreken sinds het gebruikelijke tijdstip van inname, kan volledige anticonceptieve bescherming niet meer worden gegarandeerd. De volgende twee basisregels zijn van toepassing wanneer een tablet is vergeten:

1. Het innemen van de tabletten dient nooit langer dan 7 dagen te worden onderbroken.
2. De tabletten dienen regelmatig te worden ingenomen gedurende ten minste 7 dagen om de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as effectief te onderdrukken.

Daarom dienen de volgende instructies te worden opgevolgd wanneer er tabletten vergeten zijn:

- Week 1

De laatste vergeten tablet dient zo snel mogelijk alsnog te worden ingenomen, zelfs wanneer dit betekent dat er 2 tabletten op één dag moeten worden ingenomen. De resterende tabletten worden vervolgens op het gebruikelijke tijdstip ingenomen. Daarnaast dient gedurende de volgende 7 dagen een niet-hormonale anticonceptiemethode zoals een condoom te worden gebruikt. Indien er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden in de 7 dagen voordat de tablet werd vergeten, dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap. Hoe meer tabletten er worden vergeten en hoe dichter dit tegen de tabletvrije periode gebeurt, hoe groter het risico van een zwangerschap.

- Week 2

De laatste vergeten tablet dient zo snel mogelijk alsnog te worden ingenomen, zelfs wanneer dit betekent dat er 2 tabletten op hetzelfde moment moeten worden ingenomen. De resterende tabletten worden vervolgens op het gebruikelijke tijdstip ingenomen. Mits de gebruikster de tabletten in de 7 dagen voordat de tablet werd vergeten correct heeft ingenomen, is het niet nodig aanvullende anticonceptiemethoden te gebruiken. Indien dit echter niet het geval is of wanneer de gebruikster meer dan één tablet is vergeten, dient zij te worden geadviseerd gedurende de volgende 7 dagen een aanvullende anticonceptiemethode te gebruiken.

- Week 3

Het risico van verminderde betrouwbaarheid is aanwezig vanwege de aanstaande tabletvrije periode. Door het schema van inname aan te passen, kan echter worden voorkomen dat de anticonceptieve bescherming vermindert. Indien een van de twee volgende opties wordt aangehouden, is het niet nodig een aanvullende anticonceptiemethode te gebruiken, mits de gebruikster in de 7 dagen voordat ze een tablet vergat, alle tabletten op de juiste wijze heeft ingenomen. Indien dit niet het geval is, dient zij te worden geadviseerd de eerste optie op te volgen en gedurende de volgende 7 dagen een aanvullend voorbehoedsmiddel te gebruiken:

1. De gebruikster dient de laatste vergeten tablet alsnog in te nemen zodra ze eraan denkt, zelfs wanneer dit betekent dat ze twee tabletten tegelijk moet innemen. Daarna neemt ze de tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in. Er dient te worden gestart met een nieuwe strip zodra de huidige strip leeg is, dat wil zeggen dat de stopweek moet worden overgeslagen. Het is niet waarschijnlijk dat de gebruikster een onttrekkingsbloeding krijgt tot aan het eind van de tweede strip, maar er kan sprake zijn van enige 'spotting' of een doorbraakbloeding op de dagen dat ze de tabletten inneemt.
2. De gebruikster kan er ook voor kiezen geen pillen meer in te nemen van de huidige strip. Vervolgens dient ze gedurende 7 dagen geen pillen in te nemen, inclusief de dagen waarop ze de tabletten was vergeten, en daarna aan een nieuwe strip te beginnen. Indien de gebruikster verschillende tabletten is

vergeten en vervolgens geen onttrekkingsbloeding heeft in de eerstvolgende stopweek, dient rekening te worden gehouden met een zwangerschap.

Advies in geval van maagdarmselstoelstoelproblemen

In geval van ernstige maagdarmselstoelstoelproblemen (braken of diarree), worden de werkzame stoffen mogelijk niet volledig geabsorbeerd en dienen aanvullende voorbehoedsmiddelen te worden gebruikt. Indien braken of diarree in 3 tot 4 uur na inname van een tablet optreedt, dient zo snel mogelijk een nieuwe tablet te worden ingenomen. De nieuwe tablet dient zo mogelijk binnen 12 uur van het gebruikelijke tijdstip van inname te worden ingenomen. Indien er meer dan 12 uur zijn verstreken, dient de gebruikster het advies op te volgen voor vergeten tabletten. Indien de gebruikster haar gebruikelijke innameschema niet wil wijzigen, dient ze de extra tabletten uit een andere strip te gebruiken.

Veranderen van de startdag van een onttrekkingsbloeding of uitstellen van de onttrekkingsbloeding

Om de onttrekkingsbloeding uit te stellen, dient de gebruikster de stopweek over te slaan en direct aan een nieuwe strip te beginnen. De onttrekkingsbloeding kan net zo lang worden uitgesteld als de gebruikster wenst, maar niet later dan aan het eind van de tweede strip. In deze periode kan de gebruikster last krijgen van een doorbraakbloeding of spotting. Na de gebruikelijk stopweek kunnen de Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram, filmomhulde tabletten zoals gebruikelijk worden ingenomen.

Indien de gebruikster de startdag van de onttrekkingsbloedingen wil veranderen, kan ze de eerstvolgende tabletvrije periode verkorten met net zo veel dagen als ze wenst. Hoe korter het interval, hoe groter het risico dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt en dat ze last krijgt van een doorbraakbloeding of spotting tijdens de volgende strip (net als wanneer een onttrekkingsbloeding wordt uitgesteld).

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva dienen niet te worden gebruikt in de volgende situaties. Indien een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, dient de behandeling onmiddellijk te worden stopgezet.

- Aanwezigheid of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
 - 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
 - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
 - 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)
 - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
 - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack (TIA))
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardioline-antistoffen, lupusanticoagulans)
 - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
 - 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
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van een ernstige leverziekte, zolang leverfuncties niet zijn genormaliseerd
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van levertumoren (goed- of kwaadaardig)
- Bekende of vermoedelijke geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijv. van de geslachtsorganen of de borsten)
- Ongediagnosticeerde vaginale bloeding
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram 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

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram geschikt is.

In het geval van verergering of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw het advies te krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram moet worden gestaakt.

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico van veneuze tromboembolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, zoals Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram, norgestimaat of norethisteron bevatten worden in verband gebracht met het laagste VTE-risico. De beslissing om Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram 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 Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram, 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).

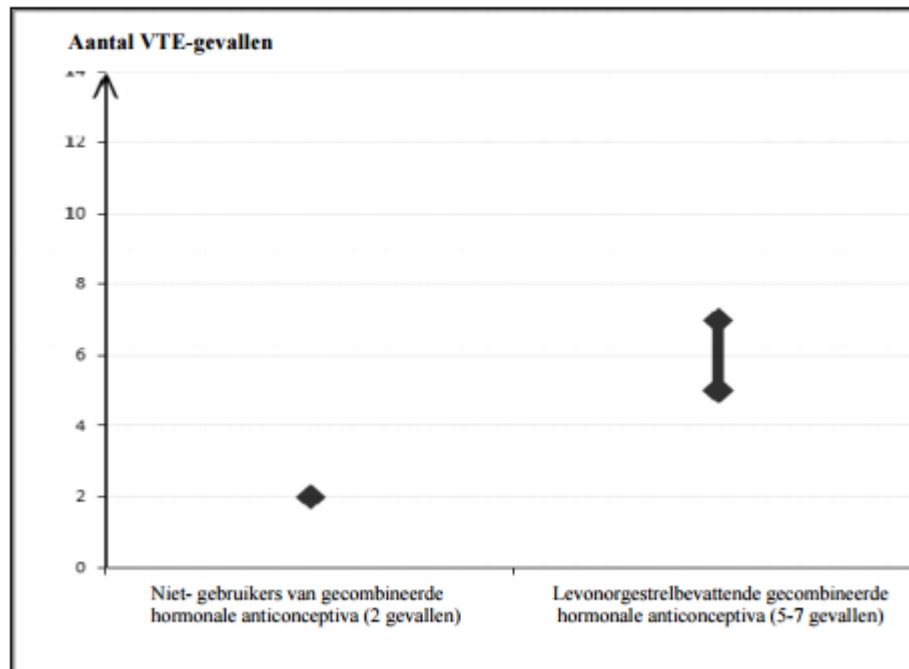
Naar schatting zullen ongeveer 6¹ van de 10.000 vrouwen die een levonorgestrel bevattend gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen.

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

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

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

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).

Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram 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.	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

Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder >4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren.	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 Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 ^e 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	Vooraf 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.

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 'Vruchtbaarheid, 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 aan 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 cerebrovasculair accident (CVA) bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel).

Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram 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 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	Vooral 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. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren.
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 ^e 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:

- 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
- plotselinge moeite met zien met 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, beklemmend 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

Tumoren

Sommige epidemiologische onderzoeken hebben een verhoogd risico van baarmoederhalskanker gerapporteerd bij vrouwen die langdurig een combinatiepil gebruiken. Er bestaat echter nog altijd controverse ten aanzien van de vraag in hoeverre deze bevinding kan worden toegeschreven aan de invloed van factoren zoals seksueel gedrag en het humaanpapillomavirus (HPV).

Uit een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken is gebleken dat er een licht verhoogd relatief risico (RR=1,24) bestaat op de diagnose borstkanker bij vrouwen die op dit moment een combinatiepil gebruiken. Dit verhoogde risico neemt weer geleidelijk af in de 10 jaar na het stoppen met een combinatiepil. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het verhoogde aantal borstkankerdiagnoses bij huidige en recente gebruiksters van een combinatiepil klein ten opzichte van het algehele risico op borstkanker. Deze onderzoeken leveren geen bewijs voor een oorzakelijk verband.

Het verhoogde risico is mogelijk te wijten aan het feit dat borstkanker eerder wordt gediagnosticeerd bij gebruiksters van een combinatiepil, de biologische effecten van een combinatiepil of een combinatie van beide factoren. De vormen van borstkanker die worden gediagnosticeerd bij langdurige gebruiksters bevinden zich over het algemeen in een klinisch minder gevorderd stadium dan de vormen die bij vrouwen worden gediagnosticeerd die nog nooit een combinatiepil hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn goedaardige, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige, levertumoren gerapporteerd bij gebruiksters van een combinatiepil. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren geleid tot een levensbedreigende intra-abdominale bloeding. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van een levertumor in de differentiaaldiagnose van vrouwen die een combinatiepil gebruiken en die melding maken van ernstige pijn in de bovenbuik, een vergrootte lever of tekenen van een intra-abdominale bloeding.

Overige aandoeningen

Vrouwen met hypertriglyceridemie, of een familiale voorgeschiedenis van deze aandoening, hebben mogelijk een verhoogd risico op pancreatitis wanneer ze een combinatiepil gebruiken.

Hoewel kleine verhogingen van de bloeddruk zijn waargenomen bij veel vrouwen die een combinatiepil gebruiken, komen klinisch relevante verhogingen zelden voor. Alleen in deze zeldzame gevallen is onmiddellijke stopzetting van een combinatiepil gegrond. Indien tijdens het gebruik van een combinatiepil in geval van al bestaande hypertensie continu verhoogde bloeddrukwaarden of een significante verhoging

van de bloeddruk niet reageren op een antihypertensieve behandeling, dient het gebruik van de combinatiepil te worden gestaakt. Indien dit passend wordt geacht, kan het gebruik van de combinatiepil worden hervat als met een antihypertensieve behandeling normale bloeddrukwaarden kunnen worden bereikt.

Van de volgende aandoeningen is gemeld dat ze zijn ontstaan of verslechterd tijdens de zwangerschap en het gebruik van een combinatiepil, maar er is geen sluitend bewijs voor het verband met het gebruik van een combinatiepil: aan cholestase gerelateerde icterus en/of pruritus, galstenen, porfyrie, systemische lupus erythematoses, hemolytisch uremisch syndroom, chorea van Sydenham, herpes gestationis en aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren. In geval van acute of chronische leverfunctiestoornissen dient het gebruik van een combinatiepil te worden stopgezet totdat de leverfunctiemarkers genormaliseerd zijn. Het opnieuw optreden van cholestatische icterus en/of aan cholestase gerelateerde pruritus die voor het eerst optreedt tijdens de zwangerschap of tijdens eerder gebruik van geslachtshormonen vereist het stopzetten van een combinatiepil.

Hoewel combinatiepillen van invloed kunnen zijn op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs voor de noodzaak het behandelingschema aan te passen in geval van diabetes wanneer combinatiepillen worden gebruikt met lage doses hormonen (bevatten < 0,05 mg ethinylestradiol). Vrouwen met diabetes dienen echter onder zorgvuldige controle te blijven, met name in de eerste periode van gebruik van een combinatiepil.

Verergering van een endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa is gerapporteerd tijdens het gebruik van een combinatiepil.

Chloasma kan in het bijzonder optreden, met name bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Indien er sprake is van een neiging tot chloasma, moeten zonlicht en ultraviolette straling worden vermeden tijdens het gebruik van een combinatiepil.

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.

Medische onderzoeken/consulten

Voorafgaand aan het (opnieuw) starten met Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram, filmomhulde tabletten dient een volledige medische voorgeschiedenis (inclusief de familiale geschiedenis) te worden afgenomen en dient een zwangerschap te worden uitgesloten. De bloeddruk dient te worden gemeten en er dient een lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd, rekening houdend met de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4.). De vrouwen dienen eveneens te worden geïnstrueerd de bijsluiter zorgvuldig te lezen en zich te houden aan de aanbevelingen die daarin worden gegeven. De frequentie en aard van de onderzoeken dient te zijn gebaseerd op gevestigde praktijkrichtlijnen en te worden aangepast aan de individuele vrouw.

Vrouwen dienen erop te worden gewezen dat orale anticonceptiva geen bescherming bieden tegen een hiv-infectie (aids) en overige seksueel overdraagbare aandoeningen. Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram, 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 bijsluiters goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast. Vrouwen dienen erop te worden gewezen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde werkzaamheid

De anticonceptieve werkzaamheid van Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram, filmomhulde tabletten kan zijn verminderd:

- als er tabletten worden vergeten (zie rubriek 4.2.)
- in geval van maagdarmsletselaandoeningen (zie rubriek 4.2.)
- als bepaalde andere geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt (zie rubriek 4.5)

Verminderde controle over de menstruatiecyclus

Gebruik van een combinatiepil kan onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) veroorzaken tijdens de eerste maanden van gebruik. Een evaluatie van eventueel onregelmatig bloedverlies is daarom alleen zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Indien onregelmatig bloedverlies aanhoudt of ontstaat nadat de cycli eerder regelmatig waren, dient rekening te worden gehouden met mogelijke niet-hormonale oorzaken en is adequate diagnosestelling noodzakelijk om maligniteiten of een zwangerschap uit te sluiten. Hieronder kan ook een curettage vallen.

Bij sommige vrouwen treedt geen onttrekkingsbloeding op tijdens de stopweek. Indien de combinatiepil is ingenomen volgens de instructies die in rubriek 4.2 zijn gegeven, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Indien de combinatiepil echter niet is ingenomen volgens deze instructies voorafgaand aan de eerste uitbleven onttrekkingsbloeding, of indien twee onttrekkingsbloedingen uitblijven, dient een zwangerschap te worden uitgesloten voordat het gebruik van de combinatiepil wordt voortgezet.

Dit middel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit middel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

NB: De voorschriftinformatie van gelijktijdige medicatie dient te worden geraadpleegd om mogelijke interacties vast te stellen.

- Effecten van andere geneesmiddelen op Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren, wat kan resulteren in een verhoogde klaring van geslachtshormonen en de anticonceptieve werking kan verminderen en/of kan resulteren in een doorbraakbloeding en/of het falen van de anticonceptie.

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 enzym inducerende geneesmiddelen moeten naast de combinatiepil 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 leverenzym inducerende werkzame stoffen ondergaan, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aangeraden.

De volgende interacties zijn in de literatuur gemeld:

Stoffen die de klaring van de combinatiepil verhogen (verminderde werkzaamheid van de combinatiepil door enzyminductie), bijvoorbeeld:

Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, 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.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van een combinatiepil:

Veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers, inclusief combinaties met HCV-remmers, kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met een combinatiepil, 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 0,035mg ethinylestradiol.

- Effecten van Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Plasma- en weefselconcentraties kunnen toenemen (bijv. cyclosporine) of afnemen (bijv. 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.

- 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 (ALT) 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 ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3).

Daarom moeten gebruiksters van Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze middelen wordt gestart. Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram kan 2 weken na afloop van de behandeling met deze middelen worden hervat.

- **Laboratoriumonderzoek**

Het gebruik van contraceptieve steroïden kan de uitslagen van bepaalde laboratoriumtesten beïnvloeden, waaronder biochemische parameters voor de lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaconcentraties van (drager) eiwitten (bijv. corticosteroïde-bindende globuline en lipide-/lipoproteïne-fracties), parameters voor koolhydraatmetabolisme en parameters voor bloedstolling en fibrinolyse. De veranderingen blijven over het algemeen binnen de normale laboratoriumwaarden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram, filmomhulde tabletten zijn niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Indien de vrouw zwanger wordt tijdens het gebruik van Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram, filmomhulde tabletten, dient ze onmiddellijk te stoppen met het innemen van de tabletten.

De meeste epidemiologische onderzoeken hebben echter geen verhoogd risico van geboortefwijkingen aangetoond bij kinderen van vrouwen die een combinatiepil gebruikten voordat ze zwanger werden, en ook geen teratogene effecten bij onbedoelde inname van anticonceptiepillen tijdens de vroege zwangerschap.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

Borstvoeding kan worden beïnvloed door anticonceptiepillen aangezien ze de hoeveelheid moedermelk kunnen verlagen en de samenstelling ervan kunnen veranderen. Daarom dient het gebruik van een combinatiepil over het algemeen niet te worden aanbevolen totdat de vrouw haar kind geen borstvoeding meer geeft. Kleine hoeveelheden contraceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen in moedermelk worden uitgescheiden. Deze hoeveelheden kunnen een uitwerking hebben op het kind.

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

Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram, filmomhulde tabletten hebben geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens klinische studies bij het gebruik van combinatiepillen die ethinylestradiol/levonorgestrel bevatten:

Orgaansysteem	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Onbekend
Oogaandoeningen			Contactlensintolerantie	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid Buikpijn	Braken Diarree		
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid	Verergeren van symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem
Onderzoeken	Gewichtstoename		Gewichtsverlies	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Vocht vasthouden		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine		
Bloedvataandoeningen			Veneuze trombo- embolie (VTE) Arteriële trombo- embolie (ATE)	
Psychische stoornissen	Depressieve gemoedstoestand Veranderde gemoedstoestand	Verminderd libido	Verhoogd libido	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Gevoelige borsten Pijnlijke borsten	Groter worden van de borsten	Afscheiding uit de tepel Vaginale afscheiding	
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Huiduitslag Urticaria	Erythema nodosum Erythema multiforme	

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

- De frequentie van de diagnose borstkanker is heel licht toegenomen bij gebruiksters van orale anticonceptiva. 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 gecombineerde orale anticonceptiva is onbekend, zie rubriek 4.3 en 4.4.
- 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 gecombineerde orale anticonceptiva: 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: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd als gevolg van een overdosering. Symptomen van een overdosering van een combinatiepil kunnen onder andere zijn: misselijkheid, braken; bij adolescenten kan een lichte vaginale bloeding optreden. Er is geen specifiek antidotum. De behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestageen en oestrogenen, combinatiepreparaten.
ATC-code: G03AA07.

Algehele Pearl-index (falen van de methode + falen gebruikster): 0,59 (bovenste, tweezijdig 95%-BI: 0,85).

De anticonceptieve werking van combinatiepillen is gebaseerd op de interactie van verschillende factoren. De belangrijkste factoren zijn de remming van de ovulatie en veranderingen van het baarmoederslijmvlies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ethinylestradiol

Absorptie

Oraal toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piekserumconcentraties van ongeveer 100 pg/ml worden bereikt binnen 1-1,5 uur na inname van 30 microgram ethinylestradiol. Tijdens de absorptie en eerste leverpassage wordt ethinylestradiol uitgebreid

gemetaboliseerd, wat resulteert in een gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 40-60% (interindividuele variatie).

Distributie

Ethinylestradiol bindt sterk (ongeveer 98%) maar niet-specifiek aan serumalbumine, en induceert een verhoging van de serumconcentraties van sex-hormone-binding globulin (SHBG). Het absolute distributievolume van ethinylestradiol is 5 l/kg.

Biotransformatie

Ethinylestradiol is onderhevig aan significante darm- en first-pass levermetabolisme. Ethinylestradiol en zijn oxidatieve metabolieten worden primair geconjugeerd met glucuronide of sulfaat. De gerapporteerde metabole klaring was ongeveer 2,3-7 ml/min/kg.

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

Eliminatie

De serumconcentraties van ethinylestradiol nemen af in twee fases, die worden gekenmerkt door halfwaardetijden van respectievelijk ongeveer 1-2 uur en 20 uur. Ethinylestradiol wordt niet in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten van ethinylestradiol worden in urine en gal uitgescheiden in een verhouding van 4:6. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 1 dag.

Steady-state omstandigheden

De serumconcentratie van ethinylestradiol neemt toe met ongeveer 40% na continu gebruik van tabletten die 150 microgram levonorgestrel en 30 microgram ethinylestradiol bevatten. Vanwege de variabele halfwaardetijd van de terminale fase van serumklaring en de dagelijkse toediening, worden steady-state omstandigheden bereikt na ongeveer 5 dagelijkse toedieningen.

Levonorgestrel

Absorptie

Oraal toegediend levonorgestrel wordt snel en volledig geabsorbeerd. Pieks serumconcentraties van ongeveer 3 ng/ml worden ongeveer 1 uur na inname van 150 microgram levonorgestrel bereikt. De biologische beschikbaarheid van levonorgestrel na orale toediening is bijna 100%.

Distributie

Levonorgestrel bindt aan serumalbumine en sex-hormone-binding globulin (SHBG). Slechts 1,5% van de totale serumconcentraties van het middel is aanwezig als vrije steroïde, ongeveer 65% is specifiek gebonden aan SHBG en ongeveer 35% is niet-specifiek gebonden aan albumine. De door ethinylestradiol geïnduceerde toename van de SHBG-concentratie beïnvloedt de relatieve distributie van levonorgestrel in verschillende eiwitfracties. Inductie van het bindend eiwit veroorzaakt een toename van de SHBG-gebonden fractie en een afname van de albumine-gebonden fractie.

Biotransformatie

Levonorgestrel wordt volledig gemetaboliseerd. De meest belangrijke metabole routes zijn de reductie van de Δ^4 -3-oxo-groep en hydroxylering op posities 2α , 1β en 16β , 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 metabolische klaring van serum is ongeveer 1,0 ml/min/kg.

Eliminatie

De serumconcentratie van levonorgestrel neemt in twee fases af. De terminale fase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 1 uur en ongeveer 20 uur. Levonorgestrel wordt gemetaboliseerd voordat het wordt uitgescheiden. De verhouding tussen uitscheiding via de urine en de gal (ontlasting) is ongeveer 1:1. De eliminatiehalfwaardetijd van de metabolieten is ongeveer 1 dag.

Steady-state

Bij continu gebruik van Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 150/30 microgram, filmomhulde tabletten neemt de serumconcentratie van levonorgestrel met ongeveer een veelvoud van vier toe en wordt in de tweede helft van de behandelingscyclus steady-state bereikt. De farmacokinetiek van levonorgestrel wordt beïnvloed door SHBG-concentraties in serum, die 1,7 keer zo hoog worden na dagelijkse inname van een combinatiepil die estradiol bevat. Dit effect leidt tot een afname van de klaringssnelheid tot ongeveer 0,7 ml/min/kg bij steady state.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens over ethinylestradiol en levonorgestrel uit conventionele onderzoeken naar de algemene toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit hebben geen andere effecten uitgewezen dan die kunnen worden verklaard op basis van het bekende hormoonprofiel van ethinylestradiol en levonorgestrel. Er dient echter niet te worden vergeten dat geslachtssteroiden de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen stimuleren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Povidon
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Coating:

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol
Talk (E553b)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van PVD/PVDC-film met aluminium doordrukfolie.

Verkrijgbaar in doosjes met 1, 3, 6 en 13 blisterverpakkingen, die elk 21 tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 111873

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 oktober 2013

Datum van laatste verlenging: 15 augustus 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024