


| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 1 van 21 |

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 microgram levonorgestrel en 20 microgram ethinylestradiol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 89,38 mg lactose.

In de filmcoating zijn Allura rood (E129) en sojalecithine (E322) aanwezig.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Roze, ronde tablet, met een diameter van ongeveer 6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 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 Eugia 100/20 microgram zich verhoudt tot het risico bij andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (combinatie-OAC's) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Oraal gebruik


Dosering

Hoe wordt Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram ingenomen?

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zolang met wat vloeistof, in de volgorde die op de strip staat aangegeven. Gedurende 21 achtereenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. De volgende strip wordt gestart na een tabletvrij interval van 7 dagen, waarin doorgaans een onttrekkingsbloeding optreedt. Deze bloeding begint meestal op de tweede of derde dag na de laatste tablet en is mogelijk niet voorbij voordat met de volgende strip wordt begonnen.

Hoe beginnen met Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram?

- *Geen gebruik van een hormonaal anticonceptivum (in de voorafgaande maand):*

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 2 van 21 |

De eerste tablet dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus van de vrouw te worden ingenomen (d.i. op de eerste dag van de menstruatie). Het is ook mogelijk om op de tweede tot vijfde dag van de menstruatie te beginnen, maar in dat geval wordt het aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van de eerste cyclus aanvullend een barrière-methode te gebruiken.

- Overschakelen van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (combinatie oraal anticonceptivum (OAC), vaginale ring of anticonceptiepleister):

Bij voorkeur moet worden begonnen met het gebruik van Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram op de dag na inname van de laatste actieve tablet (de tablet die het actieve bestanddeel bevat) van het voorafgaande combinatie-OAC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode of de laatste placebotablet van het voorafgaande combinatie-OAC. In het geval een vaginale ring of anticonceptiepleister is gebruikt, moet de vrouw bij voorkeur op de dag van verwijdering beginnen met Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, maar uiterlijk op de dag dat de volgende ring of pleister zou moeten worden geplaatst.

- Overschakelen van een progestageen monopreparaat (oraal anticonceptivum, injectiepreparaat of implantaat met alleen progesteron) of van een progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)

De gebruikster mag overschakelen van een oraal anticonceptivum met alleen progestageen wanneer zij wil (bij het overschakelen van een implantaat of IUS op de dag van verwijdering en bij een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven). In al deze gevallen moet de gebruikster geadviseerd worden tijdens de eerste 7 dagen van inname aanvullend een niet-hormonale anticonceptiemethode (barrière-methode) te gebruiken.

- Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw kan direct starten. In dit geval hoeven geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen.

- Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester

Voor vrouwen die borstvoeding geven zie rubriek 4.6.

De gebruikster moet worden aangeraden het gebruik van de tabletten te starten tussen de 21^e en 28^e dag na de partus of na de abortus in het tweede trimester. Als een vrouw later begint, dan moet zij geadviseerd worden tijdens de eerste 7 dagen dat zij de tabletten inneemt aanvullend een niet-hormonale anticonceptiemethode (barrière-methode) te gebruiken. Als inmiddels echter geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten, of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met het combinatie-OAC begint.

Vergeten tabletten


Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram bevat een zeer lage dosis van beide hormonen. Als gevolg daarvan is de marge van de anticonceptieve werkzaamheid klein, als een tablet vergeten is.

Als de gebruikster **minder dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, is de anticonceptieve werking niet verminderd. De vrouw moet deze tablet alsnog innemen zodra zij eraan denkt en op het gebruikelijke tijdstip verdergaan met de resterende tabletten.

Als ze **meer dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. Bij het beleid kunnen de volgende twee basisregels als leidraad dienen:

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

Daarom kunnen de volgende adviezen in de praktijk worden gegeven:

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 3 van 21 |

Week 1

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Bovendien dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen een barrièremethode te worden gebruikt, zoals een condoom. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de voorafgaande 7 dagen dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. De kans op zwangerschap wordt groter naarmate er meer tabletten zijn vergeten en deze tabletten korter na het reguliere tabletvrije interval zijn vergeten.

Week 2

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Als de gebruikster de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet correct heeft ingenomen, is geen aanvullende anticonceptie nodig. Echter, indien dit niet het geval is of als de vrouw méér dan 1 tablet is vergeten, dan moet haar aangeraden worden om gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullende anticonceptie te gebruiken.

Week 3

Vanwege de naderende 7-daagse tabletvrije periode dreigt het gevaar van verminderde betrouwbaarheid. 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 opties is dan ook geen aanvullende anticonceptie nodig mits de gebruikster de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet allemaal correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet de vrouw worden geadviseerd de eerste van de hierna gegeven opties te volgen en bovendien gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullende anticonceptie gebruiken.

1. De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Na de laatste tablet moet zij meteen doorgaan met de volgende strip, m.a.w. er mag geen onderbreking zijn tussen de strips. De gebruikster heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot aan het einde van de tweede strip maar er kan in die tijd wel spotting of een doorbraakbloeding optreden tijdens het gebruik van deze strip.
2. De gebruikster mag ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van tabletten uit de huidige strip. Ze moet dan een tabletvrije periode van maximaal 7 dagen inlassen, inclusief de dagen waarop zij tabletten was vergeten, en na die periode doorgaan met de volgende strip.

Als een gebruikster na het vergeten van tabletten geen onttrekkingsbloeding heeft in de eerstvolgende normale tabletvrije periode dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap.


Advies in het geval van gastro-intestinale stoornissen

In het geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen kan de absorptie gestoord zijn en dienen aanvullende anticonceptiemiddelen te worden gebruikt.

Als overgeven of ernstige diarree optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een tablet, dient de vrouw het advies voor vergeten tabletten in rubriek 4.2, te volgen. Als de gebruikster haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere strip nemen.

Wijzigen van de startdag van de maandelijkse bloeding of uitstellen van de maandelijkse bloeding

Om een maandelijkse bloeding uit te stellen, dient de gebruikster zonder een tabletvrije periode door te gaan met de volgende strip Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram. Zij kan zolang als gewenst doorgaan tot het einde van de strip. Tijdens de verlenging kan een doorbraakbloeding of

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 4 van 21 |

spotting optreden. Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen wordt de reguliere inname van Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram hervat. Als een gebruikster de begindag van haar menstruatie blijvend wil veranderen kan men haar aanraden om haar eerstvolgende tabletvrije periode te verkorten met zoveel dagen als zij wenst. Hoe korter de tabletvrije periode wordt, des te groter wordt ook de kans op het uitblijven van de onttrekkingsbloeding en het optreden van doorbraakbloeding of spotting tijdens het gebruik van de volgende strip (vergelijkbaar met het uitstellen van de menstruatie).

Speciale populaties

Kinderen en adolescenten

Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram is alleen geïndiceerd na de menarche.

Oudere patiënten

Niet van toepassing. Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leveraandoeningen (zie rubriek 4.3).


Patiënten met nierfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek verricht naar gebruik van Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram bij patiënten met nierinsufficiëntie. De beschikbare data geven geen aanleiding tot een verandering van behandeling voor deze patiëntengroep.

4.3 Contra-indicaties

Combinatie-orale anticonceptiva (OAC) mogen niet worden gebruikt in aanwezigheid van één van de volgende aandoeningen. Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een combinatie-OAC, moet het gebruik van het combinatie-OAC onmiddellijk worden gestaakt.

- Aanwezigheid van 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

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 5 van 21 |

- ernstige dyslipoproteïnemie
- Ernstige leveraandoening, huidige of eerder doorgemaakte, 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 oorzaak niet is vastgesteld
- Amenorroe van onbekende oorzaak.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 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 een van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram geschikt voor haar 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 Eugia 100/20 microgram moet worden gestaakt.


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.

Circulatiestoornissen

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 Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 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 Eugia 100/20 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

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 6 van 21 |

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 levonorgestrelbevattend gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen.

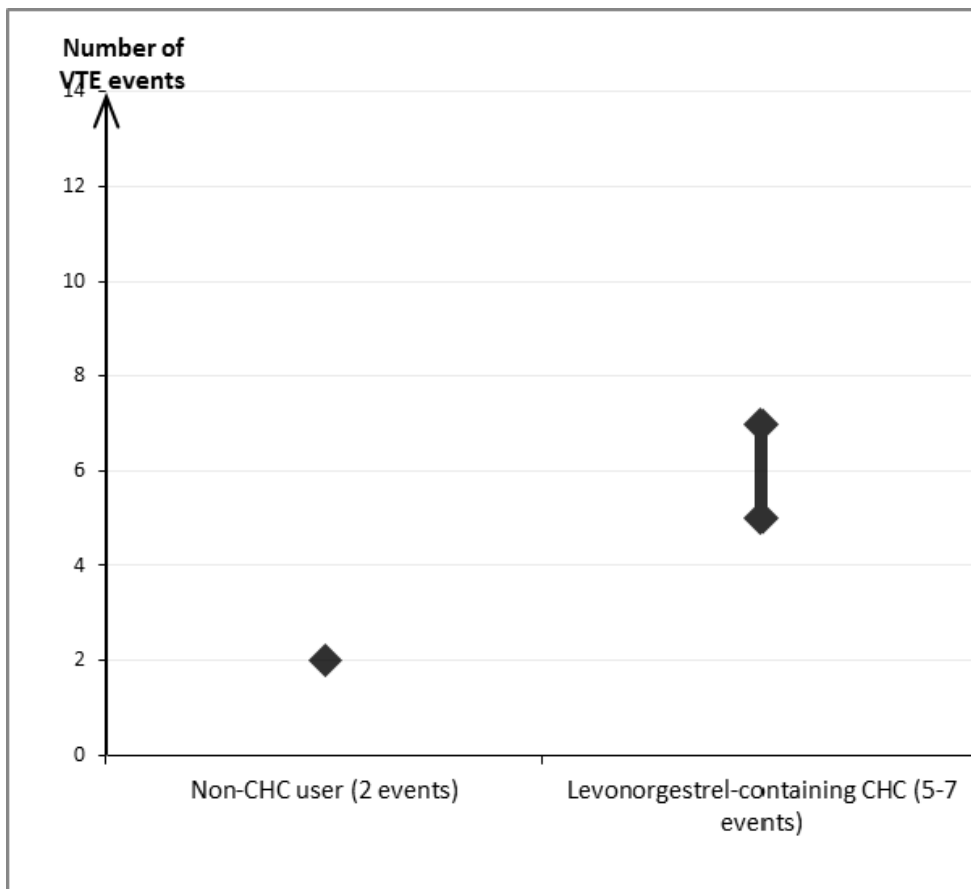
¹ Middelste punt van het bereik ('mid-point of range') van 5- 7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor CHC's met levonorgestrel versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6.

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 7 van 21 |

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

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 Eugia 100/20 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).

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 8 van 21 |

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. Antitrombose behandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram 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 | 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 '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.

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 9 van 21 |

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). Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 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 | Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 10 van 21 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders). | 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
- 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 op cervixcarcinoom bij gebruiksters die lange tijd een combinatie-OAC gebruiken gemeld, maar er blijft onduidelijkheid bestaan over de mate waarin gegevens zijn toe te schrijven aan versturende factoren van seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 11 van 21 |

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft laten zien dat bij gebruiksters die nu een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd (RR = 1,24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij gebruiksters beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico op borstkanker. Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een combinatie-OAC, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide. Overigens is er een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn in gebruiksters van combinatie-OAC's goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij gebruiksters die combinatie-OAC's gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding.

Andere aandoeningen

Bij vrouwen met hyperglyceridemie, of een familie-anamnese hiervan, kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan als zij een combinatie-OAC gebruiken.


Hoewel bij veel gebruiksters die combinatie-OAC's gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk worden gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Alleen in deze zeldzame gevallen is onmiddellijke onderbreking van de combinatie-OAC-gebruik gerechtvaardigd. Indien bij reeds bestaande hypertensie tijdens combinatie-OAC-gebruik constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op een antihypertensieve therapie reageren, moet het combinatie-OAC-gebruik worden gestaakt. Indien gewenst, kan het gebruik van combinatie-OAC's worden hervat als er met de antihypertensieve therapie normaalwaarden worden bereikt.

Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren zowel tijdens de zwangerschap als tijdens het gebruik van combinatie-OAC's maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: geelzucht en/of pruritus in verband met cholestase, galstenen, porfyrie, gegeneraliseerde lupus erythematodes, hemolytisch uremisch syndroom, chorea van Sydenham, herpes gestationis, aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies, depressie.

Bij vrouwen met erfelijke of verworven angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen mogelijk symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren.

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het combinatie-OAC gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, moet het combinatie-OAC gebruik beëindigd worden.

Hoewel combinatie-OAC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt in diabetespatiënten die een laag gedoseerd combinatie-OAC gebruiken (< 0.05 mg ethinylestradiol). Echter, gebruiksters met diabetes moeten met name in het begin van het combinatie-OAC-gebruik onder zorgvuldige controle blijven.

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 12 van 21 |

Er is melding gemaakt van verslechtering van endogene depressie, van epilepsie, van de ziekte van Crohn en van ulceratieve colitis tijdens combinatie-OAC-gebruik.

Chloasma kan optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze een combinatie-OAC gebruiken.

Elke filmomhulde tablet van dit geneesmiddel bevat 89,38 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose intolerantie, sucrose-isomaltase insufficiëntie, galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, die een lactose-vrij dieet volgen, dienen met deze hoeveelheden rekening te houden.

De filmomhulling bevat Allura Rood (E129) en sojalecithine, die allergische reacties kunnen veroorzaken.

Medisch onderzoek /controle

Voordat met Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en lichamelijk onderzoek moet worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en 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 Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 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 gebruikster dient erop gewezen te worden de bijsluiter goed te lezen en de daarin vermelde adviezen op te volgen. De frequentie en aard van de onderzoeken moet gebaseerd zijn op de gevestigde praktijkrichtlijnen en aan de individuele gebruikster zijn aangepast.

Men moet de gebruikster erop wijzen dat OAC's niet beschermen tegen HIV-infecties (AIDS) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde betrouwbaarheid


De betrouwbaarheid van combinatie-OAC's kan verminderd zijn bij het vergeten van tabletten (rubriek 4.2), in het geval van braken of ernstige diarree (rubriek 4.2) of bij het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

Bij alle combinatie-OAC's kan onregelmatig vaginaal bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Daarom is een beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Meer dan 50% van de gebruikers van Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia meldde enige bloeding (spotting en/of doorbraakbloeding) tijdens de eerste 6 maanden van gebruik.

Als het onregelmatige bloedverlies langer aanhoudt of pas optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet rekening gehouden worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan ook curettage betekenen.

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 13 van 21 |

Bij sommige gebruikers kan het voorkomen dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de tabletvrije periode. Als het combinatie-OAC volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 is ingenomen is het onwaarschijnlijk dat de gebruiker zwanger is. Als het combinatie-OAC echter niet volgens de aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee keer geen onttrekkingsbloeding optreedt, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van het combinatie-OAC wordt voortgezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: De voorschriften/bijsluiter van het geneesmiddel dat tegelijkertijd wordt toegediend dient te worden geraadpleegd om eventuele interacties vast te stellen.

Effecten van andere geneesmiddelen op Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram
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 enzyminducerende 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 leverenzym inducerende werkzame stoffen ondergaan, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aangeraden. Verminderde absorptie: Geneesmiddelen die de gastro-intestinale motiliteit verhogen, b.v. metoclopramide, kunnen de opname van hormonen verminderen.

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


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

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.

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

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is onbekend.

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 14 van 21 |

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

Er is aangetoond dat een etoricoxib dosering 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.

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 Eugia 100/20 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 Eugia 100/20 microgram kan 2 weken na afloop van de behandeling met deze middelen worden hervat.

Effecten van combinatie-OAC's op andere geneesmiddelen

Trolandomycine kan het risico op intrahepatische cholestase verhogen tijdens gelijktijdige toediening met combinatie-OAC's.

Combinatie-OAC's kunnen interfereren met het metabolisme van andere geneesmiddelen. Verhoogde plasmaconcentraties van cyclosporine zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van OAC's. Het is aangetoond dat combinatie-OAC's het metabolisme van lamotrigine verhogen, wat resulteert in subtherapeutische plasmaconcentraties van 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.

Andere vormen van interacties


Laboratoriumbepalingen

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen beïnvloeden o.a. lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, plasmaconcentraties van serumeiwitten, bijv. corticosteroïdbindend globuline en lipiden/lipoproteïne fracties en parameters van het koolhydraatmetabolisme, de bloedstolling en de fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 15 van 21 |

Als zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, dient het gebruik onmiddellijk te worden gestaakt.

Echter, uitgebreide epidemiologische studies hebben aangetoond dat er noch een verhoogd risico is op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder een combinatie-OAC gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap, noch een verhoogd risico op teratogene effecten bij onbedoeld gebruik in 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 Eugia 100/20 microgram hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

De borstvoeding 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 in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen worden uitgescheiden met de moedermelk. Deze hoeveelheden kunnen invloed hebben op het kind.

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

Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel


De meest gerapporteerde bijwerkingen met Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram 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 zijn gerangschikt volgens hun frequenties. Frequentiegroepen worden gedefinieerd door de volgende conventie: vaak ($\geq 1 / 100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1 / 1.000$ tot $< 1/100$); en zeldzen ($\geq 1 / 10.000$ tot $< 1 / 1.000$), Niet bekend (kan niet bepaald worden uit de beschikbare gegevens).

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij gebruik van combinatie-OAC's waaronder Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram:


| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 16 van 21 |

| Systeem orgaan klasse (MedDRA) | Vaak (> 1/100 tot <10) | Soms (> 1/1.000 tot <1/100) | Zelden (>1/10.000 tot < 1/1.000) | Niet bekend (kan niet bepaald worden uit de beschikbare gegevens) |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Immuunsysteemaandoeningen | | | Overgevoeligheid | Verergering van erfelijke symptomen en verworven angio-oedeem |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | Vochtretentie | | |
| Psychische stoornissen | Depressieve stemming, stemmingwisselingen | Afgenomen libido | Toegenomen libido | |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn | Migraine | | |
| Oogaandoeningen | | | Intolerantie voor contactlenzen | |
| Vasculaire aandoeningen | | | Arteriële trombo-embolie (ATE) Veneuze trombo-embolie (VTE)** | |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Misselijkheid, buikpijn | Braken, diarree | | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | Uitslag, urticaria | Erythema nodosum, erythema multiforme | |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Gevoelige borsten, pijnlijke borsten | Vergroting van de borsten | Afscheiding uit de borsten, vaginale afscheiding | |
| Onderzoeken | Gewichtstoename | | Gewichtsafname | |

* De meest geschikte MedDRA-term (versie 12.0) om een bepaalde bijwerking te beschrijven wordt vermeld. Synoniemen of verwante aandoeningen worden niet vermeld, maar moeten ook in aanmerking worden genomen.

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.

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 17 van 21 |

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 OAC's. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40 jaar, 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
- Bij vrouwen met erfelijk of verworven angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen mogelijk symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren
- 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 (enzym inducerende 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 bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering


Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke gevolgen van een overdosis. Symptomen die kunnen optreden zijn: misselijkheid, braken en bij jonge meisjes kan een lichte vaginale bloeding. Onttrekkingsbloedingen kunnen zelfs voorkomen bij meisjes vóór hun menarche, als ze per ongeluk het geneesmiddel innemen. Er bestaat geen antidotum en verdere behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestativa en oestrogenen in vaste combinatie, ATC-code: G03AA07

De contraceptieve werking van combinatie-OAC's is gebaseerd op de interactie van een aantal

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 18 van 21 |

factoren. De belangrijkste zijn remming van de ovulatie en veranderingen in het baarmoederhalslijm.

Bij 2498 vrouwen in de leeftijdscategorie 18-40 jaar zijn klinische studies uitgevoerd. De Pearl Index gebaseerd op deze studies was 0,69 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,30-1,36), gebaseerd op 15.026 behandelingscycli.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Levonorgestrel

Absorptie

Oraal toegediend levonorgestrel wordt snel en volledig geabsorbeerd. Maximale serum concentraties van ongeveer 2,3 ng/ml worden ongeveer 1,3 uur na inname van een tablet bereikt. De biologische beschikbaarheid van levonorgestrel is bijna 100%.

Distributie

Levonorgestrel wordt gebonden aan serum albumine en geslachtshormoon bindend globuline (SHBG). Slechts 1,1% van de totale serum concentratie is aanwezig als vrij steroïde, ongeveer 65% is specifiek gebonden aan SHBG en ongeveer 35% is niet-specifiek gebonden aan albumine. De ethinylestradiol-geïnduceerde toename van de SHBG concentratie beïnvloedt de relatieve distributie van levonorgestrel in verschillende proteïnefracties. Inductie van het bindend proteïne veroorzaakt een toename in de SHBG-gebonden fractie en een afname in de albumine-gebonden fractie. Het schijnbare volume van distributie van levonorgestrel is 129 l na een eenmalige 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 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

Levonorgestrel concentraties in serum nemen in twee fases af. De terminale fase wordt gekarakteriseerd door halfwaardetijden van ongeveer 25 uur.

Levonorgestrel wordt niet in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten worden via de urine en faeces uitgescheiden, ratio ca. 1:1. De eliminatie halfwaardetijd van de metabolieten is ongeveer 1 dag.

Steady-state


Na herhaalde toediening van Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia stijgen de levonorgestrel serumspiegels ongeveer drievoudig, waarbij steady-state condities bereikt worden tijdens de tweede helft van de behandelcyclus. De farmacokinetiek van levonorgestrel wordt beïnvloed door SHBG concentraties in serum, die tijdens het gebruik van estradiol 1,5-1,6-voudig stijgen.

Hierdoor is de klaring uit het serum en het volume van distributie licht verlaagd op steady state niveau (respectievelijk 0,7 ml/min/kg en ongeveer 100 l).

Ethinylestradiol

Absorptie

Ethinylestradiol wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. Maximale serum concentraties van ongeveer 50 pg/ml worden bereikt binnen 1 tot 2 uur na inname van

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 19 van 21 |

Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram. Tijdens absorptie en first-pass hepatisch metabolisme wordt ethinylestradiol extensief gemetaboliseerd, resulterend in een gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 45% (interindividuele variatie ongeveer 20-65%).

Distributie

Ethinylestradiol wordt in hoge mate (ongeveer 98%) maar niet-specifiek gebonden aan serum albumine, en induceert een toename in de serum concentraties van geslachtshormoonbindend globuline (SHBG). Het schijnbare verdelingsvolume van ethinylestradiol is 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformatie

Ethinylestradiol is onderhevig aan pre-systemische conjugatie in zowel de dunne darm mucosa als de lever. Ethinylestradiol wordt primair gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, waarbij verschillende gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd worden die aanwezig zijn als vrije metabolieten of als glucuronide- of sulfaatconjugaten in serum. De metabole klaring uit serum is 2,3-7 ml/min/kg.

In vitro is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2, evenals een op het mechanisme gebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

Eliminatie

Ethinylestradiol concentraties in serum nemen af in twee fases, gekarakteriseerd door halfwaardetijden van respectievelijk ongeveer 1 uur en 10-20 uur.

Ethinylestradiol wordt niet in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten worden via de urine en faeces uitgescheiden, ratio 4:6. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 1 dag.

Steady-State Conditities

Ethinylestradiol serumconcentraties stijgen ongeveer tweevoudig na continu gebruik van Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram. Als gevolg van de variabele halfwaardetijd van de terminale fase in serumklaring en de dagelijkse toediening, worden steady-state condities na ongeveer een week bereikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische onderzoeken (algemene toxiciteitsdosis, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en toxiciteit voor reproductie) hebben geen andere effecten aangetoond dan die kunnen worden verklaard gebaseerd op het bekende hormoon profiel van ethinylestradiol en levonorgestrel.

Er moet echter rekening worden gehouden met het feit dat geslachtshormonen de groei van hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kan bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen


Lactose

Povidon K30 (E1201)

Magnesium stearaat (E572)

Opadry II Roze:

- Polyvinyl alcohol
- Talk (E553b)

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 20 van 21 |

- Titaniumdioxide (E171)
- Polyethyleenglycol 3350
- Allura Rood (E129)
- Soja lecithine (E322)
- IJzeroxide rood (E172)
- Indigokarmijn (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC blisterverpakking met aluminium doordrukfolie.

Het is beschikbaar in doosjes met 1, 3 of 6 blisterverpakkingen (kalenderverpakkingen), elke blisterverpakking bevat 21 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.


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

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

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta
Waterfront, Floriana
FRN 1914, Malta

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

RVG 112766

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Levonorgestrel/Ethinylestradiol Eugia 100/20 microgram, filmomhulde tabletten RVG 112766 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr.2411 Pag. 21 van 21 |

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 januari 2014

Datum van laatste hernieuwing: 26 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4, 4.8 en 6.1: 4 maart 2025