

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 0,15 mg levonorgestrel en 0,03 mg ethinylestradiol.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 84,32 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie

Bij de beslissing om Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus 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 0,15 mg/0,03 mg Focus zich verhoudt tot het risico bij andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Dosering

Hoe wordt Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus ingenomen?

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zonodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de strip staat aangegeven. Gedurende 21 dagen moet dagelijks steeds één tablet worden ingenomen. Daarna volgt een periode van 7 dagen waarin geen tabletten worden ingenomen. Tijdens deze periode treedt doorgaans een onttrekkingsbloeding op. Deze bloeding begint meestal op de tweede of derde dag na de laatste tablet en is niet altijd voorbij op de dag waarop met de volgende strip wordt begonnen.

Hoe beginnen met Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus?

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

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

- *Overschakelen van een combinatie-OAC, vaginale anticonceptivering of een anticonceptiepleister*

De vrouw dient bij voorkeur te beginnen met Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus op de dag na inname van de laatste hormoonbevattende tablet van het voorafgaande OAC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode (of de laatste hormoonvrije tablet) van het voorafgaande OAC. Wanneer een vaginale anticonceptivering of een anticonceptiepleister is gebruikt, dient de vrouw met het gebruik van Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus te beginnen bij voorkeur op de dag van verwijdering van de laatste ring of pleister van een cyclusverpakking, maar niet later dan op de dag waarop een nieuwe ring zou moeten worden ingebracht of een nieuwe pleister geplakt zou moeten worden.

- *Overschakelen van een progestageenmethode (OAC met alleen een progestageen, injectiepreparaat, implantaat) of progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)*

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

- *Na een abortus in het eerste trimester*

De vrouw mag direct beginnen; 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.

Aangeraden wordt om te starten tussen de 21^e en 28^e dag na de partus. Als een vrouw later begint, dan wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Mocht in deze situatie inmiddels geslachtsgemeenschap hebben plaatsgevonden, dan moet eerst een eventuele zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met het OAC begint.

Wat te doen na het vergeten van tabletten?

Als een tablet **minder dan 12 uur te laat** is ingenomen 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 de tablet **meer dan 12 uur te laat** is ingenomen, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. Het beleid dient dan te worden bepaald op geleide van de volgende basisregels:

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

Derhalve kunnen in de klinische praktijk de volgende adviezen worden gegeven:

Eerste week

De vrouw 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. Bovendien dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen na het vergeten aanvullend een barrièremiddel te worden gebruikt.

Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de week vóór het vergeten van de tabletten 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 tabletvrije interval zijn vergeten.

Tweede week

De vrouw 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. Als de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet correct heeft ingenomen, is geen aanvullende anticonceptie nodig. Als de vrouw echter meer dan 1 tablet is vergeten, moet haar aangeraden worden om gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

Derde week

Vanwege de naderende 7-daagse tabletvrije periode dreigt het gevaar van verminderde betrouwbaarheid. Door het aanpassen van het tabletinname-schema kan echter worden voorkomen dat de contraceptieve betrouwbaarheid daadwerkelijk vermindert. Bij het opvolgen van één van de volgende twee adviezen is dan ook geen aanvullende anticonceptie nodig, mits de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet allemaal correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet zij het eerste van de hierna gegeven adviezen volgen en bovendien gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel gebruiken.

1. De vrouw 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 en moet na de laatste tablet meteen doorgaan met de volgende strip, m.a.w. er mag geen onderbreking zijn tussen de strips. De vrouw heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot aan het einde van de tweede strip maar er kan wel enig bloedverlies ('doorbraakbloeding' of 'spotting') optreden tijdens het gebruik van deze strip.
2. De vrouw mag ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van tabletten uit de huidige strip. Ze kan 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 vrouw na het vergeten van tabletten geen onttrekkingsbloeding heeft in de eerstvolgende normale tabletvrije periode dan moet rekening worden gehouden met een eventuele zwangerschap.

Advies in het geval van gastro-intestinale stoornissen

In het geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bijv. overgeven of diarree), kan de absorptie gestoord zijn en dienen aanvullende anticonceptiemiddelen te worden gebruikt.

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

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

De maandelijke bloeding uitstellen of blijvend naar een andere dag verplaatsen

Om een maandelijke bloeding een keer uit te stellen dient de vrouw zonder een tabletvrije periode door te gaan met de volgende strip. Naar gelang haar wens kan zij met deze strip een aantal dagen of tot het einde doorgaan. Tijdens de verlenging kan doorbraakbloeding of spotting optreden. Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen wordt de reguliere inname van Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus hervat.

Als een vrouw 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 0,15 mg/0,03 mg Focus is alleen geïndiceerd na de menarche.

Oudere patiënten

Niet van toepassing. Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leveraandoeningen (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierfunctiestoornis

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

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als één van deze situaties voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van het gecombineerde hormonale anticonceptivum dan moet het gebruik hiervan 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
 - ernstige dyslipoproteïnemie
- Manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne)
- Aanwezigheid van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de borsten), of een vermoeden daarvan
- Vaginale bloedingen waarvan de diagnose niet is gesteld

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, 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 0,15 mg/0,03 mg Focus 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 0,15 mg/0,03 mg Focus moet worden gestaakt.

- *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 0,15 mg/0,03 mg Focus 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 0,15 mg/0,03 mg Focus, 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).

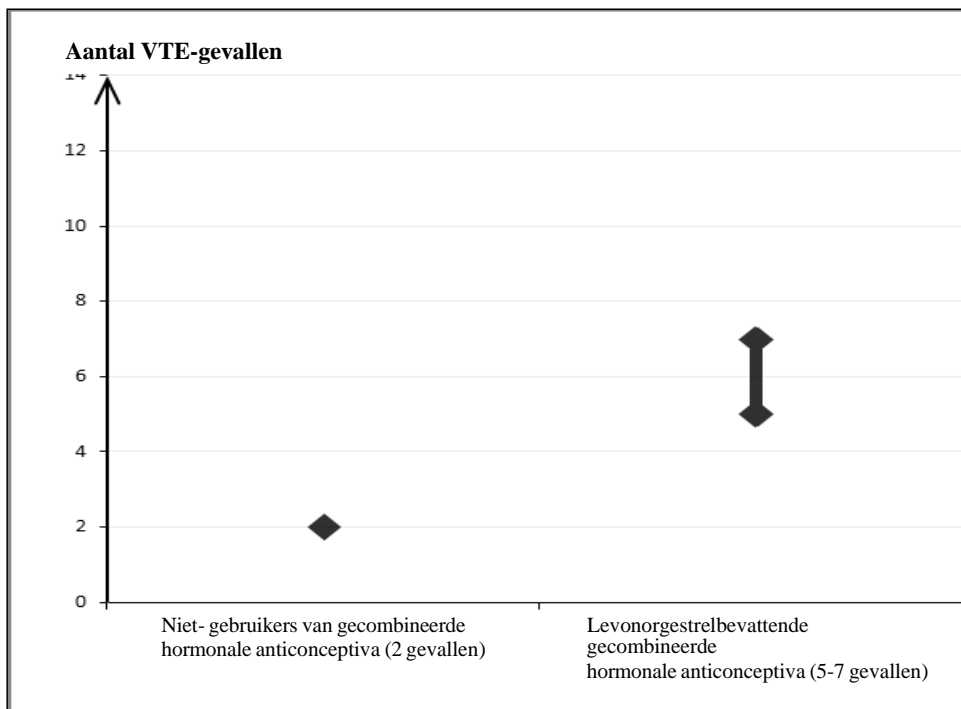
Naar schatting zullen ongeveer 6¹ van de 10.000 vrouwen die een levonorgestrelbevattend gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen.

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

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

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

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 0,15 mg/0,03 mg Focus 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 na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere

Risicofactor	Toelichting
Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren.	anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus 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 'Zwangerschap en borstvoeding' zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

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

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

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

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

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

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

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

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

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus 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	Vooraf boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. 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

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

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft laten zien dat bij vrouwen die 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 OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen 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 voor borstkanker.

Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker in combinatie-OAC-gebruiksters, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder gevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn in gebruiksters van combinatie-OAC's goedaardige levertumoren

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

- *Andere aandoeningen*

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familieanamnese hiervan, kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan als zij een combinatie-OAC gebruiken.

Hoewel in veel vrouwen 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-inname gerechtvaardigd. Indien bij reeds bestaande hypertensie tijdens combinatie-OAC-gebruik constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op een antihypertensieve therapie reageren, dient het OAC-gebruik te worden gestaakt. Indien gewenst, kan het gebruik worden hervat als er met de antihypertensieve therapie normaalwaarden worden bereikt.

Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en 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 aan cholestase gerelateerde pruritis; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematodes (SLE); hemolytisch-uremisch syndroom (HUS); chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

Exogene oestrogenen kunnen mogelijk symptomen van erfelijke en verworven 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, dient het OAC-gebruik te worden gestaakt.

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 laaggedoseerd combinatie-OAC (minder dan 0,05 mg ethinylestradiol) gebruiken. Echter, vrouwen met diabetes moeten met name in het begin van het OAC-gebruik onder zorgvuldige controle blijven.

Er is melding gemaakt van verslechtering van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa tijdens combinatie-OAC-gebruik.

Chloasma kan een enkele maal 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.

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

Medisch onderzoek en controle

Voordat met Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus wordt begonnen en ook wanneer

het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familie-anamnese) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (rubriek 4.3) en waarschuwingen (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 0,15 mg/0,03 mg Focus, ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter 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.

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

Verminderde betrouwbaarheid

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

Verminderde cycluscontrole

Bij alle combinatie-OAC's kan onregelmatig 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.

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 curettage betekenen.

Bij sommige vrouwen 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 vrouw zwanger is. Als het combinatie-OAC echter niet volgens deze 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.

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Effecten van andere geneesmiddelen op Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus

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

Beleid bij interactie

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

Kortdurende behandeling

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

Langdurige behandeling

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

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

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

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

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

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

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

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is onbekend.

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

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

Effecten van combinatie-OAC's op andere geneesmiddelen

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

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

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 0,15 mg/0,03 mg Focus 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 0,15 mg/0,03 mg Focus kan 2 weken na afloop van de behandeling met deze middelen worden hervat.

Andere vormen van interacties

Laboratoriumbepalingen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Als zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus, dient verdere inname onmiddellijk te worden gestaakt.

Uitgebreide epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat er noch een toegenomen risico is op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder een combinatie-OAC gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap, noch een toegenomen risico op teratogene afwijkingen wanneer een combinatie-OAC werd gebruikt zonder dat de gebruikster wist dat zij zwanger was.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

De lactatie kan worden beïnvloed door combinatie-OAC's, omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en een effect kunnen hebben op de samenstelling ervan. Daarom wordt het gebruik van een combinatie-OAC in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Bij het gebruik van een combinatie-OAC kunnen kleine hoeveelheden van de anticonceptieve

steroïden en/of hun metaboliëten worden uitgescheiden met de melk. Deze hoeveelheden kunnen een effect hebben op het kind.

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

Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus 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 0,15 mg/0,03 mg Focus zijn nausea, abdominale pijn, gewichtstoename, hoofdpijn, depressieve stemming, stemmingsverandering, pijn in de borsten en gevoelige borsten. Deze treden op bij $\geq 1\%$ tot $\leq 10\%$ van de gebruiksters.

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

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gerapporteerd bij gebruiksters van ethinylestradiol/levonorgestrel bevattende OAC's, waaronder Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus:

ORGAANSYSTEEM	FREQUENTIE VAN BIJWERKINGEN			
	Vaak $\geq 1/100, < 1/10$	Soms $\geq 1/1.000, < 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Niet bekend
IMMUUNSYSTEEM-AANDOENINGEN			Overgevoeligheid	Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem.
PSYCHISCHE STOORNISSEN	Depressieve stemming	Afgenomen libido	Toegenomen libido	
ZENUWSTELSEL-AANDOENINGEN	Hoofdpijn	Migraine		
OOGAANDOENINGEN			Contactlensintolerantie	
BLOEDVAT-AANDOENINGEN			Veneuze trombo-embolie (VTE), Arteriële trombo-embolie (ATE)	
MAAGDARMSTELSEL-AANDOENINGEN	Nausea Abdominale pijn	Braken Diarree		
HUID- EN ONDERHUID-		Uitslag Urticaria	Erythema nodosum Erythema multiforme	
VOORTPLANTINGS-STELSEL- EN BORSTAANDOENING	Pijn in de borsten Gevoelige borsten	Groter worden van de borsten	Vaginale afscheiding Afscheiding uit de tepel	
VOEDINGS- EN STOFWISSELINGS-STOORNISSEN		Vochtretentie		
LEVER-EN GALAANDOENINGEN				transaminasen verhoogd
ONDERZOEKEN	Gewichtstoename		Gewichtsafname	

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

Andere aandoeningen

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

Interacties

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke gevolgen van een overdosis. Symptomen die in dit geval mogelijk kunnen optreden zijn misselijkheid, braken, en een onttrekkingsbloeding. Een onttrekkingsbloeding kan zelfs bij meisjes vóór hun menarche optreden, als zij per ongeluk het geneesmiddel innemen. Er bestaat geen tegengif en verdere behandeling is alleen symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Progestagenen en oestrogenen, combinatiepreparaten ATC-code:

G03AA07

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

De contraceptieve werking van Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,15 mg/0,03 mg Focus is gebaseerd op de interactie van een aantal factoren, waarbij remming van de ovulatie en veranderingen in het cervixslijm als de meest belangrijke worden beschouwd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ethinylestradiol (30 µg)

Absorptie

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

Distributie

Ethinylestradiol heeft een schijnbaar verdelingsvolume van ongeveer 5 l/kg. De plasma-eiwitbinding (serumalbumine) is ca. 98%.

Ethinylestradiol gaat in geringe mate over in de moedermelk (0,02% van de dosis).

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd is 20 uur.

Steady-state concentratie

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

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

Levonorgestrel (150 µg)

Absorptie

Na orale toediening wordt levonorgestrel snel en volledig geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid van levonorgestrel is bijna 100%. Maximale plasmaspiegels van 3 ng/ml worden ca. 1 uur na inname van 150 µg levonorgestrel bereikt. Totale plasmaconcentraties zijn sterk afhankelijk van de SHBG-concentraties.

Distributie

Levonorgestrel wordt voor ongeveer 30% gebonden aan plasma-albumine en voor ca. 65% aan SHBG. Levonorgestrel gaat in geringe mate over in de moedermelk (0,1% van de dosis).

Biotransformatie

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

deze metabole route minder relevant is dan reductie en conjugatie.

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

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd is ca. 20 uur na gelijktijdige inname met ethinylestradiol.

Steady-state concentratie

Na herhaalde gelijktijdige toediening met ethinylestradiol neemt de plasmaconcentratie van levonorgestrel met een factor 4 toe.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Povidon K30 (E 1201)
Crospovidon Type A (E 1202)
Magnesiumstearaat (E 470b)

Filmcoating:

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd (E 1203)
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk (E553b)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC blisterverpakkingen met aluminium doordrukfolie.

Het is beschikbaar in doosjes met 1, 3, 6 en 13 blisterverpakkingen, elke blisterverpakking bevat 21 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Westzijde 416
1506 GM Zaandam

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

RVG 121002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 februari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 11 februari 2025