

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg, omhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke omhulde tablet bevat 0,1 mg [100 microgram] levonorgestrel en 0,02 mg [20 microgram] ethinylestradiol.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke omhulde tablet bevat 30,17 mg lactose (als monohydraat) en 19,66 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.

Witte, ronde, biconvexe, omhulde tabletten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE bij Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg zich verhoudt tot het risico bij andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof, in de volgorde zoals op de blisterverpakking is aangegeven. Gedurende 21 achtereenvolgende dagen moet elke dag een tablet worden ingenomen. Men begint met de volgende strip na een tabletvrije periode van 7 dagen, waarin meestal een onttrekkingsbloeding optreedt. Deze bloeding begint gewoonlijk 2-3 dagen nadat de laatste tablet is ingenomen, en is mogelijk nog niet gestopt voordat met de volgende blisterverpakking wordt begonnen.

#### Beginnen met het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg

*De afgelopen maand zijn geen hormonale anticonceptiva gebruikt.*

De eerste tablet moet ingenomen worden op de eerste dag van de cyclus (op de eerste dag van de menstruatie). Als het gebruik begint tussen dag 2 en dag 5, dient gedurende de eerste 7 dagen een niet-hormonale anticonceptiemethode te worden gebruikt.

*Overschakelen van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum (orale combinatiepil, ring voor vaginaal gebruik, pleister voor transdermaal gebruik)*

Het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg begint op de dag na de gebruikelijke tabletvrije (ringvrije, pleistervrije) periode of na de laatste placebotablet van het vorige hormonale anticonceptivum.

*Overschakelen van een progestageen monopreparaat (minipil, injectiepreparaat, implantaat) of een intra-uterien systeem (spiraaltje)*

Als men eerder de minipil heeft gebruikt, kan men op elke willekeurige dag overschakelen. Als de vrouw een implantaat of een spiraaltje gebruikte, moet zij overschakelen op de dag dat deze verwijderd wordt. Als ze injecties gebruikt, moet ze overschakelen op de dag dat het tijd zou zijn voor de volgende injectie.

Gedurende de eerste 7 dagen van gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg moet echter een extra, niet-hormonaal anticonceptiemiddel worden gebruikt.

*Na abortus in het eerste trimester*

Men kan onmiddellijk met Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg beginnen. In dit geval zijn geen niet-hormonale anticonceptiemiddelen nodig.

*Na bevalling of abortus in het tweede trimester*

Voor het geven van borstvoeding, zie rubriek 4.6.

Het gebruik van de tabletten begint 21 tot 28 dagen na de bevalling of na abortus in het tweede trimester. Als men later begint, moet gedurende de eerste 7 dagen een extra niet-hormonaal anticonceptiemiddel worden gebruikt. Als de vrouw al geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat zij met orale combinatieanticonceptiva (COC's) begint, of ze moet wachten tot de volgende menstruatie.

Indien een tablet is vergeten

Levonorgestrel/Ethinylestradiol bevat een zeer lage dosis van de beide hormonen, en daardoor is de marge van de anticonceptieve werkzaamheid klein als een pil vergeten wordt.

Als de vrouw **minder dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, is de anticonceptieve bescherming niet verminderd. De vrouw moet de tablet alsnog innemen zodra ze eraan denkt, en de volgende tabletten weer innemen op de gebruikelijke tijd.

Als het **langer dan 12 uur** geleden is dat ze de tablet had moeten innemen, is de bescherming niet zeker. De kans op zwangerschap is groter naarmate het tijdstip van de vergeten tablet dichterbij de tabletvrije periode ligt.

Bij gemiste tabletten gelden de volgende twee principes:

1. Het gebruik van tabletten mag nooit langer dan 7 dagen worden onderbroken.
2. De tabletten moeten ten minste 7 dagen worden gebruikt om voldoende onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as te verkrijgen.

Daarom moet onderstaande procedure gevolgd worden:

*Week 1*

De vrouw moet de laatste gemiste tablet innemen zodra ze eraan denkt, zelfs als dit betekent dat ze dan twee tabletten tegelijk moet innemen. Daarna neemt ze de volgende tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in. Bovendien moet gedurende de volgende 7 dagen een niet-hormonaal anticonceptiemiddel, zoals een condoom, worden gebruikt. Als de vrouw gemeenschap heeft gehad tijdens de 7 dagen voordat ze de tablet vergeten is, moet rekening gehouden worden met de kans op zwangerschap. Hoe meer tabletten vergeten zijn en hoe dichterbij dit tijdstip ligt bij de gewone tabletvrije periode, des te groter de kans op zwangerschap is.

### *Week 2*

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, zelfs als dit betekent dat ze dan twee tabletten tegelijk moet innemen. Daarna neemt ze de volgende tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in. Mits de vrouw de tabletten op de juiste manier heeft ingenomen tijdens de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet, is het niet nodig niet-hormonale anticonceptiemiddelen te gebruiken. Als ze de tabletten niet op de juiste manier heeft ingenomen, moet ze geadviseerd worden gedurende de volgende 7 dagen niet-hormonale anticonceptiemiddelen te gebruiken.

### *Week 3*

Er is grote kans dat de anticonceptie minder betrouwbaar is vanwege de naderende tabletvrije periode van 7 dagen. De verminderde betrouwbaarheid van de anticonceptie kan echter vermeden worden door de dosering aan te passen. Als men zich aan onderstaand advies houdt, is het niet nodig niet-hormonale anticonceptiemiddelen te gebruiken, mits de vrouw alle tabletten op de juiste manier heeft ingenomen tijdens de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet. Als ze de tabletten niet op de juiste manier heeft ingenomen, moet ze een van onderstaande alternatieven volgen en gedurende de volgende 7 dagen niet-hormonale anticonceptiemiddelen gebruiken.

1. De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, zelfs als dit betekent dat ze dan twee tabletten tegelijk moet innemen. Daarna neemt ze de volgende tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in. Zodra de eerste strip op is, begint ze met de volgende, dus er is geen tabletvrije periode. Waarschijnlijk zal er geen onttrekkingsbloeding plaatsvinden tot aan het einde van de tweede verpakking, maar ze kan wel spotting of een doorbraakbloeding krijgen op de dagen tijdens het gebruik van deze strip.
2. De vrouw kan ook stoppen met het innemen van de tabletten uit de huidige verpakking. Ze moet daarna een tabletvrije periode van 7 dagen inlassen, inclusief de dagen dat ze een tablet heeft vergeten, en daarna weer doorgaan met de volgende verpakking.

Als ze meer dan één tablet is vergeten, moet niet-hormonale anticonceptie worden gebruikt totdat de volgende normale onttrekkingsbloeding optreedt.

Als de normale onttrekkingsbloeding in de eerstvolgende tabletvrije periode niet optreedt na het vergeten van de tabletten, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat de vrouw met een nieuwe verpakking begint.

#### Advies in geval van braken of diarree

Als braken of ernstige diarree optreedt binnen de eerste 3-4 uur na inname van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg, worden de actieve bestanddelen mogelijk niet volledig geabsorbeerd en dienen niet-hormonale anticonceptiemiddelen te worden gebruikt. Bovendien moet men hetzelfde advies volgen als na het vergeten van een tablet. Als de gebruikster niet wil afwijken van het normale innameschema, moet ze de vereiste extra tablet uit een andere strip gebruiken. Bij persisterende of steeds terugkerende maagdarfstoornissen moeten bovendien niet-hormonale anticonceptiemaatregelen genomen worden.

#### De eerste dag van de onttrekkingsbloeding veranderen of uitstellen

Als de vrouw de onttrekkingsbloeding wil uitstellen, moet ze meteen met de Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg tabletten uit de volgende verpakking beginnen, zonder tabletvrije periode. De onttrekkingsbloeding kan net zo lang worden uitgesteld als men wil, tot aan het eind van de tweede strip. Gedurende deze periode wordt de kans op doorbraakbloeding of spotting steeds groter. Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen kan de inname van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg weer gewoon worden hervat.

Als de vrouw de eerste dag van de onttrekkingsbloeding naar een andere dag van de week wil verschuiven, kan ze de volgende tabletvrije periode verkorten met net zo veel dagen als ze wil. Hoe korter de tabletvrije periode, des te hoger het risico dat er geen onttrekkingsbloeding plaatsvindt en dat de vrouw een

doorbraakbloeding en spotting krijgt tijdens gebruik van de tweede verpakking (net zoals bij het uitstellen van de onttrekkingsbloeding).

#### Aanvullende informatie over speciale populaties

##### *Pediatrische patiënten*

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg mag niet vóór de menarche worden toegediend.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als een van deze situaties voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een gecombineerde hormonale anticonceptiva 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 [LE])
  - 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 dislipoproteïnemie
  
- bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leverziekte, zolang de leverfunctie niet genormaliseerd is (ook Dubin-Johnson- en Rotor-syndroom)
- bestaande of eerder doorgemaakte hepatische tumoren (benigne of maligne)
- bekende of vermoede, geslachtshormoonafhankelijke maligne tumoren (bv. van de genitaliën of de borsten) als deze door geslachtshormonen beïnvloed worden
- idiopatische vaginale bloeding
- idiopatische amenorroe
- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Waarschuwingen

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg geschikt is.

In het geval van verergering of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw te worden geadviseerd om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg moet worden gestaakt.

- *Bloedvataandoeningen*

##### **Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)**

Het gebruik van elk gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico van veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **De beslissing om Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg te gebruiken dient te worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om er zeker van te zijn dat zij het risico van VTE met Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg begrijpt, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het middel 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.**

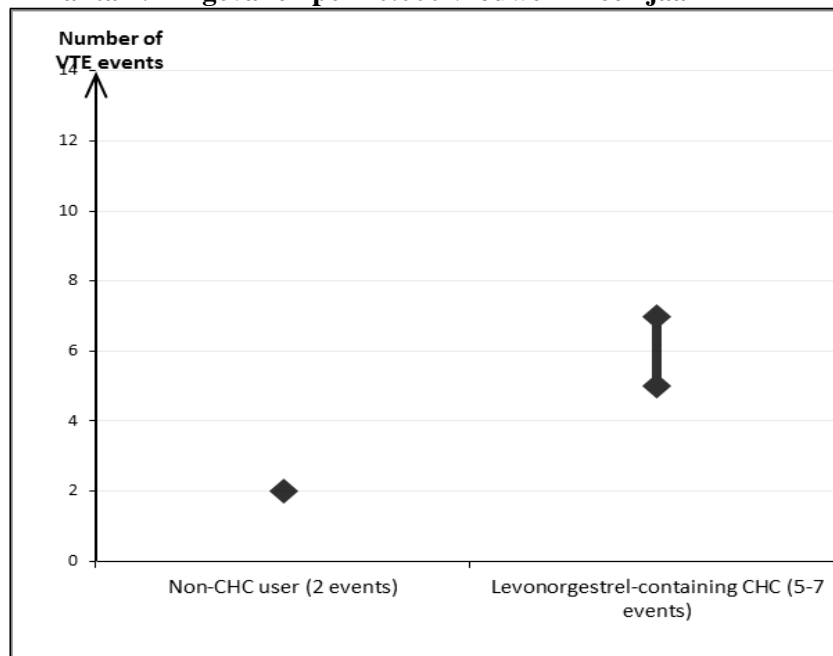
Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij elke individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).

Naar schatting zullen ongeveer 6<sup>1</sup> van de 10.000 vrouwen die een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken dat levonorgestrel bevat over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen.

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

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

**Aantal VTE gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar**



<sup>1</sup> 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.

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, cerebrale 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).

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg 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 <sup>2</sup> )	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma.  Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder >4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren.	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pil te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen.  Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg 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 erythematoses, 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.

Symptomen van diepe veneuze trombose (DVT) kunnen zijn:

- 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

Symptomen van longembolie (LE) kunnen zijn:

- 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 [transiënte ischemische aanval], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

### **Risicofactoren voor ATE**

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg 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**

<b>Risicofactor</b>	<b>Toelichting</b>
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 <sup>2</sup> )	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI.  Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie bij een bloedverwant of ouder, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematoses.

### **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 ook rekening gehouden worden met de mogelijkheid van een behandeling met anticoagulantia. Men dient te beginnen met een afdoende alternatieve anticonceptie vanwege de teratogeniciteit van de behandeling met anticoagulantia (coumarines).



- *Tumoren*

Bij sommige epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico op cervicale kanker gemeld bij vrouwen die langdurig COC's gebruikten, maar men is het er nog niet over eens in welke mate dit toegeschreven kan worden aan de invloed van seksueel gedrag en andere factoren, zoals het humane papillomavirus (HPV). Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft aangetoond dat er een iets verhoogd relatief risico (RR=1,24) is op de diagnose van borstkanker bij vrouwen die momenteel COC's gebruiken. Dit verhoogde risico neemt geleidelijk af gedurende 10 jaar na het staken van het gebruik van COC's. Aangezien borstkanker bij vrouwen jonger dan 40 jaar zelden voorkomt, is het extra aantal gediagnostiseerde gevallen van borstkanker bij huidige en recente gebruiksters van COC's laag in vergelijking met het algehele risico op borstkanker. Deze onderzoeken leveren geen bewijs voor een causaal verband. Het waargenomen patroon van verhoogd risico kan het gevolg zijn van een eerdere diagnose van borstkanker bij vrouwen die COC's gebruiken, van de biologische effecten van COC's of van een combinatie van beide. De gevallen van borstkanker die zijn gediagnostiseerd bij vrouwen die het middel ooit hebben gebruikt, zijn doorgaans klinisch minder vergevorderd dan de gevallen bij vrouwen die het middel nooit hebben gebruikt.

Alle vrouwen, vooral degenen ouder dan 35 jaar, moeten regelmatig borstsonderzoek ondergaan zolang ze de pil slikken.

In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van COC's benigne levertumoren gemeld, en maligne levertumoren waren nog zeldzamer. In geïsoleerde gevallen leidden deze tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Bij ernstige pijn in de bovenbuik, een vergrote lever of symptomen van een intra-abdominale bloeding bij vrouwen die COC's gebruiken, moet bij de differentiële diagnose rekening gehouden worden met een levertumor.

- *Overige stoornissen*

Vrouwen met hypertriglyceridemie, of een familiale voorgeschiedenis daarvan, kunnen een verhoogd risico op pancreatitis hebben bij gebruik van COC's.

Hoewel bij veel vrouwen die COC's gebruiken een lichte bloeddrukstijging is gemeld, zijn klinisch relevante verhogingen zeldzaam. Alleen in deze zeldzame gevallen is een onmiddellijk staken van het gebruik van COC's gerechtvaardigd. Er is geen systematisch verband tussen het gebruik van COC's en klinische hypertensie vastgesteld. Als, tijdens het gebruik van een oraal combinatieanticonceptivum bij reeds aanwezige hypertensie, een constant verhoogde bloeddrukwaarde of een significante bloeddrukstijging niet voldoende reageert op een behandeling met antihypertensiva, dient het gebruik van COC's gestaakt te worden. Indien m.b.v. antihypertensiva weer normotensieve waarden bereikt kunnen worden, kan het gebruik van COC's hervat worden als dit passend wordt geacht.

Er is melding gemaakt van het optreden of verergeren, zowel tijdens de zwangerschap als tijdens gebruik van COC's, van onderstaande stoornissen, maar er is geen overtuigend bewijs dat er een verband bestaat met het gebruik van deze middelen: geelzucht en/of pruritus in verband met cholestase, galstenen, porfyrie, systemische lupus erythematoses, hemolytisch-uremisch syndroom, chorea van Sydenham, herpes gestationis, met otosclerose in verband gebracht gehoorverlies, depressieve stemming.

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

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het COC-gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Recidivering van cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus die eerder optraden tijdens de zwangerschap of bij eerder gebruik van geslachtshormonen maakt staken van het gebruik van COC's noodzakelijk.

Hoewel COC's invloed kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en de glucosetolerantie, zijn er geen aanwijzingen dat het behandelingschema veranderd moet worden bij diabetici die COC's met lage doses

gebruiken. Vrouwelijke diabetici moeten echter zorgvuldig gecontroleerd worden, vooral als ze net met COC's begonnen zijn.

Tijdens het gebruik van COC's zijn een verergering van een endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en ulceratieve colitis gemeld.

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.

Soms kan chloasma ontstaan, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen die gevoelig zijn voor chloasma moeten blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling vermijden zolang ze COC's gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met de zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken. Dit geneesmiddel bevat ook sucrose. Patiënten met de zeldzame erfelijke fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

### **Medisch onderzoek/controle**

Voordat met Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, dient een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) te worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. Er moeten een bloeddrukmeting en een lichamelijk onderzoek gedaan worden 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 Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg, 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 erop gewezen worden de bijsluiter zorgvuldig door te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op de ervaringen in de klinische praktijk en aangepast te worden aan de individuele vrouw.

De vrouw moet erop gewezen worden dat hormonale anticonceptiva geen bescherming bieden tegen HIV-infecties (AIDS) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

### Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van COC's kan verminderd zijn bij het vergeten van tabletten, na braken of diarree of bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen.

### Verminderde cycluscontrole

Bij alle COC's kan onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van gebruik. Daarom is een evaluatie van onregelmatig bloedverlies alleen zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli. Bij gebruiksters van Ethinylestradiol/Levonorgestrel werd in ruim 50% van de gevallen bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) tijdens de eerste 6 maanden gemeld. Als het onregelmatige bloedverlies aanhoudt of optreedt nadat vorige cycli regelmatig waren, moet rekening gehouden worden met niet-hormonale oorzaken, en zijn passende diagnostische maatregelen geïndiceerd om maligniteit of zwangerschap uit te sluiten. Ook curettage kan nodig zijn.

Bij sommige vrouwen treedt tijdens de tabletvrije periode geen onttrekkingsbloeding op. Als de vrouw de COC's volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 heeft ingenomen, is het onwaarschijnlijk dat ze zwanger is. Als de COC's echter niet volgens deze aanwijzingen zijn ingenomen in de periode voor de eerste gemiste

onttrekkingsbloeding, moet zwangerschap eerst worden uitgesloten voordat de vrouw doorgaat met het gebruik ervan.

#### Stoppen met het gebruik om zwanger te kunnen worden

Vrouwen die stoppen met inname van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg omdat ze zwanger willen worden, moeten op de hoogte gesteld worden van het feit dat een foliumzuurtekort kan leiden tot afwijkingen in de neurale buis van het ongeboren kind, en dat wordt aanbevolen foliumzuursupplementen te slikken in de tijd rond de conceptie.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

#### *Effecten van andere geneesmiddelen op Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg*

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

Enzyminductie kan al worden waargenomen 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 de geneesmiddelenbehandeling doorloopt tot na het einde van de werkzame tabletten in de strip van het combinatie-OAC, moeten de tabletvrije periode worden overgeslagen en moet direct met een volgende strip van het combinatie-OAC worden doorgegaan.

#### *Langdurige behandeling*

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

De volgende interacties zijn bekend in de literatuur.

#### *Stoffen die de klaring van COC's verhogen (verminderde werkzaamheid van COC's door enzyminductie), bijvoorbeeld:*

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

#### *Stoffen met variabele effecten op de klaring van COC's*

Veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers, inclusief combinaties met HCV-remmers, kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met COC'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 voorschrijfinformatie van hiv/HCV-medicijnen die gelijktijdig worden toegediend worden geraadpleegd om potentiële interacties vast te stellen en alle daarmee samenhangende aanbevelingen. In

geval van twijfel dient een extra barrièrevormende anticonceptiemethode te worden gebruikt door vrouwen die een behandeling ondergaan met een proteaseremmer of niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers.

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

Sterke en matige CYP3A4-remmers zoals azol-antischimmelmiddelen (bijv. itraconazol, voriconazol, fluconazol) en verapamil, macrolides (bijv. clarithromycine, erytromycine), diltiazem en grapefruitsap kunnen de plasmaconcentraties van het oestrogeen of progestageen of van beide verhogen.

*Verminderde absorptie*

Geneesmiddelen die de gastro-intestinale motiliteit verhogen, bijv. metoclopramide, kunnen de hormoonabsorptie verminderen.

Doseringen etoricoxib van 60 tot 120 mg/dag hebben aangetoond dat ze de plasmaconcentraties van ethinylestradiol respectievelijk 1,4 tot 1,6-voudig verhogen als ze gelijktijdig worden gebruikt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 35 microgram ethinylestradiol bevat.

*Effecten van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg op andere geneesmiddelen*

Orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van bepaalde andere geneesmiddelen beïnvloeden. Bij gelijktijdige toediening van COC's zijn verhoogde plasmaconcentraties van ciclosporine gemeld. COC's blijken het metabolisme van lamotrigine te induceren, wat resulteert in een subtherapeutische plasmaconcentratie van lamotrigine.

Troleandomycine kan mogelijk het risico op intrahepatische cholestase verhogen bij gelijktijdige toediening met COCs.

*In vitro* is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2, evenals een mechanisme-gebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2. In klinisch onderzoek leidde toediening van een hormonaal anticonceptivum dat ethinylestradiol bevatte niet tot een toename of slechts tot een zwakke toename van de plasmaconcentraties van CYP3A4-substraten (bijv. midazolam), terwijl de plasmaconcentraties van CYP1A2-substraten zwak kunnen toenemen (bijv. theofylline) of matig (bijv. melatonine en tizanidine).

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

Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van de voorgeschreven geneesmiddelen voor mogelijke interacties met levonorgestrel/ethinylestradiol.

- Laboratoriumonderzoeken

Het gebruik van anticonceptieve steroïden beïnvloedt mogelijk de resultaten van bepaalde laboratoriumonderzoeken, waaronder biochemische parameters van de lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie; plasmaspiegels van (transport-)eiwitten (bijv. corticosteroïdenbindende globuline en

lipide/lipoproteïne fracties), parameters van koolhydraatmetabolisme en parameters van bloedstolling en fibrinolyse. De veranderingen blijven over het algemeen binnen het normale laboratoriumbereik.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Levonorgestrel/Ethinylestradiol Sandoz 0,02/0,1 mg is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Voorafgaande aan het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg dient zwangerschap te worden uitgesloten. Als zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg, moet men onmiddellijk met de behandeling stoppen.

De meeste epidemiologische onderzoeken hebben echter geen verhoogd risico op geboortefwijkingen aan het licht gebracht bij kinderen van vrouwen die voorafgaande aan de zwangerschap de anticonceptiepil hadden gebruikt, en ook geen teratogene effecten na onbedoelde inname van anticonceptiepillen aan het begin van de zwangerschap.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

##### Borstvoeding

De lactatie kan door anticonceptiepillen beïnvloed worden, aangezien deze de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen veranderen. Daarom dient het gebruik van COC's doorgaans afgeraden te worden totdat de moeder geen borstvoeding meer geeft. Kleine hoeveelheden van deze steroïden en/of hun metabolieten kunnen in de moedermelk worden uitgescheiden. Deze hoeveelheden kunnen een effect hebben op de zuigeling.

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

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het bijwerkingsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen (>10%) na gebruik van levonorgestrel/ethinylestradiol zijn hoofdpijn (inclusief migraine), spotting en tussentijdse bloeding.

Orgaansysteem	Incidentie van bijwerkingen				Niet bekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)
	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaginitis, inclusief candidiasis				
Immuunsysteem-aandoeningen			Allergische reacties, overgevoelheid	Angio-oedeem, ernstige anafylactisch	Verergering van symptomen van erfelijk en

				e reacties met respiratoire en circulatorie symptomen	verworven angio-oedeem.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Veranderde eetlust (toename of afname), vasthouden van vocht	Verminderde glucosetolerantie		
Psychische stoornissen	Depressie, stemmingswisselingen	Afname libido	Toename libido		
Zenuwstelselaandoeningen	Nervositeit, slaperigheid, vertigo, hoofdpijn	Migraine			
Oogaandoeningen	Dysopie		Intolerantie voor contactlenzen		
Bloedvataandoeningen			Arteriële tromboembolie (ATE), Veneuze tromboembolie (VTE)		
Maagdarmslel-aandoeningen	Misselijkheid, buikpijn	Diarree, braken, buikkrimp, flatulentie			
Lever- en galaandoeningen			Cholestatische icterus		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne	Exantheem, chloasma (melasma) die kan aanhouden, hirsutisme, alopecia, uitslag, urticaria	Erythema nodosum, erythema multiforme		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijnlijk borsten, gevoelige borsten, dysmenorroe, veranderde menstruele bloeding, veranderingen in de cervicale transformatiezone en secretie, amenorroe	Vergrote borsten	Afscheiding uit de borsten, vaginale afscheiding		

Onderzoeken	Toename van het gewicht	Bloeddrukstijging, veranderde hoeveelheden lipiden in het serum, inclusief hypertriglyceridemie	Afname van het gewicht, afname van het foliumzuur-gehalte in het bloed.		
-------------	-------------------------	---	---	--	--

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld door vrouwen die OAC's gebruiken, en worden besproken in rubriek 4.4:

- Veneuze trombo-embolische aandoeningen
- Arteriële trombo-embolische aandoeningen
- Hypertensie
- Levertumoren
- Baarmoederhalskanker
- Cholestatische geelzucht

Bovendien zijn tijdens gebruik van COC's de volgende bijwerkingen gemeld. De frequentie van deze bijwerkingen kan niet uit de beschikbare gegevens berekend worden.

- ontsteking van de oogzenuw (dit kan leiden tot gedeeltelijk of volledig gezichtsverlies)
- verergering van varicosis
- pancreatitis die samengaat met ernstige hypertriglyceridemie
- galblaasaandoening, inclusief galstenen (COC's kunnen leiden tot een galblaasaandoening of een reeds bestaand galblaasaandoening verergeren)
- hemolytisch-uremisch syndroom
- herpes gestationis
- otosclerose
- verergering van systemische lupus erythematoses
- verergering van porfyrie
- verergering van chorea van Sydenham
- verergering van een depressie
- verergering van chronische inflammatoire intestinale aandoeningen (ziekte van Crohn en ulceratieve colitis)
- chloasma

De frequentie van gediagnosticeerde borstkanker is licht verhoogd bij gebruiksters van orale anticonceptiva. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra aantal klein in vergelijking tot het algehele risico van borstkanker. Een oorzakelijk verband met COC's is onbekend. Zie voor meer informatie rubriek 4.3 en 4.4.

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

#### *Interacties*

Doorbraakbloedingen en/of zwangerschap kunnen het gevolg zijn van interacties met andere geneesmiddelen (enzyminductoren) en 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen ernstige schadelijke effecten van overdosering gerapporteerd. De symptomen van overdosering met orale anticonceptiva bij volwassenen en kinderen zijn o.a.: misselijkheid, braken, gevoelige borsten, sufheid, buikpijn, slaperigheid/vermoeidheid; bij vrouwen en meisjes kan vaginaal bloedverlies optreden. Ontwenningbloedingen kunnen zelfs voorkomen bij meisjes vóór hun menarche, als ze per ongeluk het geneesmiddel innemen. Er bestaat geen specifiek antidotum. Er dient een symptomatische behandeling te worden gegeven.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Progestagenen en oestrogenen, vaste combinatie.  
ATC code: G03AA07

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg, omhulde tabletten zijn een combinatiepreparaat voor orale anticonceptie, en bevatten ethinylestradiol (EE) en levonorgestrel.

#### **Ethinylestradiol**

##### Werkingsmechanisme

Ethinylestradiol is een krachtig oraal synthetisch oestrogeen. Net als het van nature voorkomende estradiol heeft ethinylestradiol een proliferatieve werking op het epitheelweefsel van de vrouwelijke geslachtsorganen.

##### Farmacodynamische effecten

Het stimuleert de productie van cervicale mucus, vermindert de viscositeit ervan en verhoogt de spinbaarheid. Ethinylestradiol stimuleert de groei van de melkgangen en remt de lactatie. Ethinylestradiol stimuleert de extracellulaire vochtretentie. Ethinylestradiol beïnvloedt de parameters van het lipide- en koolhydraatmetabolisme, de hemostase, het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en de bindingsproteïnen in het serum.

#### **Levonorgestrel**

##### Werkingsmechanisme

Levonorgestrel, de biologisch actieve d-configuratie van norgestrel, is sterk gestageen.

##### Farmacodynamische effecten

Het meest specifieke progestatieve effect is een veranderde secretie in het endometrium. Levonorgestrel remt de gonadotropinesecretie in de voorkwab van de hypofyse. De ovulatieremmende dosering is 0,06 mg per dag.

Naast de gestagene werkzaamheid bezit levonorgestrel ook relatief sterke anti-oestrogene en lichte androgene eigenschappen. De anti-oestrogene component komt tot uiting in een significante afname van de spinbaarheid van de cervicale mucus en verdwijning van de varenkristallisatie.

Vergeleken met progesteron heeft levonorgestrel een thermogenetisch effect.



Er is klinisch onderzoek gedaan bij 2.498 vrouwen in de leeftijd van 18-40 jaar. De Pearl-index, berekend uit dit onderzoek, was ongeveer 0,69 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,30-1,36) op basis van in totaal 15.026 cycli.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Levonorgestrel

#### Absorptie

Levonorgestrel wordt na orale toediening snel en bijna volledig geabsorbeerd. Ongeveer 1,3 uur na toediening worden maximale serumconcentraties levonorgestrel van ongeveer 2,3 ng/ml bereikt. De biologische beschikbaarheid is bijna 100%.

#### Distributie

Levonorgestrel wordt gebonden aan albumine en geslachtshormoonbindende globuline (SHBG) in het serum. Slechts 1,1% van de totale serumconcentraties van het actieve bestanddeel is aanwezig als vrij steroïd. Ongeveer 65% wordt specifiek aan SHBG gebonden, en ongeveer 35% niet-specifiek aan albumine. De door ethinylestradiol veroorzaakte toename van SHBG beïnvloedt de relatieve distributie van levonorgestrel in diverse proteïnefracties. De inductie van het bindingseiwit leidt tot een toename van de aan SHBG gebonden fractie en een afname van de fractie die aan albumine gebonden wordt. Het schijnbare distributievolume van levonorgestrel na toediening van een eenmalige dosis is 129 liter.

#### Biotransformatie

Levonorgestrel wordt voornamelijk omgezet via reductie van de  $\Delta^4$ -3-oxo-groep en hydroxylering op de posities 2 $\alpha$ , 1 $\beta$  en 16 $\beta$ , gevolgd door conjugatie. De meeste van de in het bloed circulerende metabolieten zijn sulfaten van 3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -tetrahydrolevonorgestrel, terwijl ze vooral in de vorm van glucuroniden worden uitgescheiden. Een deel van het onveranderde levonorgestrel circuleert ook als 17 $\beta$ -sulfaat. De metabole klaring kan per individu variëren, en dit kan deels de waargenomen grote fluctuaties in de concentraties levonorgestrel bij de gebruiksters verklaren.

#### Eliminatie

De serumconcentraties levonorgestrel dalen in twee fasen. De terminale fase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 25 uur. Levonorgestrel en zijn metabolieten worden voornamelijk met de urine uitgescheiden (40-68%) en voor ongeveer 16-48% met de feces.

#### Steady state condities

In de loop van constant gebruik van Levonorgestrel/Ethinylestradiol neemt de serumconcentratie levonorgestrel ongeveer met een factor drie toe, en in de tweede helft van de behandelcyclus worden steady state waarden bereikt. De farmacokinetiek van levonorgestrel wordt beïnvloed door de SHBG-spiegel in het serum, die tijdens toediening van oestradiol met een factor van ongeveer 1,5 – 1,6 toeneemt. Daarom zijn bij steady state de klaringssnelheid en het distributievolume iets verlaagd (0,7 ml/min/kg en ongeveer 100 liter).

### Ethinylestradiol

#### Absorptie

Na orale toediening wordt ethinylestradiol snel en volledig geabsorbeerd. Binnen 1-2 uur na toediening van de tablet worden maximale serumconcentraties van ongeveer 50 pg/ml bereikt. Tijdens de absorptie en de first pass door de lever wordt ethinylestradiol uitgebreid gemetaboliseerd, resulterend in een gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 45% (individuele variatie ongeveer 20-65%).

#### Distributie

Ethinylestradiol wordt voornamelijk (voor ongeveer 98%), maar niet-specifiek gebonden aan serumalbumine, en veroorzaakt verhoogde serumconcentraties SHBG. Het schijnbare distributievolume van ethinylestradiol is 2,8 – 8,6 l/kg.

### Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat een presystemische conjugatie, zowel in de mucosa van de dunne darm als in de lever. Ethinylestradiol wordt voornamelijk door aromatische hydroxylering gemetaboliseerd, en in de loop van dit proces worden diverse gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd. Deze worden in het serum aangetroffen als vrije metabolieten en conjugaten van glucuronide en sulfaat. Ethinylestradiol ondergaat enterohepatische circulatie.

### Eliminatie

De serumconcentraties ethinylestradiol dalen in twee fasen, met een halfwaardetijd van resp. circa 1 uur en 10-20 uur.

Ethinylestradiol wordt niet onveranderd uitgescheiden. De metabolieten worden via de urine en de gal uitgescheiden in de verhouding 4:6.

### Steady state condities

In de loop van constant gebruik van Ethinylestradiol/Levonorgestrel Sandoz 0,02/0,1 mg neemt de serumconcentratie ethinylestradiol met ongeveer een factor twee toe. Als gevolg van de dagelijkse toediening en de variabele halfwaardetijd in de terminale fase van de serumklaring worden steady state condities na ongeveer 1 week bereikt.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische onderzoeken met ethinylestradiol en levonorgestrel lieten de verwachte oestrogene en progestagene effecten zien.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit. Men dient echter in gedachten te houden dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet

Lactose monohydraat  
Magnesiumstearaat  
Maïszetmeel  
Povidon K25  
Talk

#### Coating van de tablet

Calciumcarbonaat  
Carnaubawas  
Macrogol 6000  
Povidon K 90  
Sucrose  
Talk

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De omhulde tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen met 21 omhulde tabletten in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

Kalenderverpakkingen met 1 x 21, 3 x 21, 6 x 21, 13 x 21 en 50 x 21 omhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen bij verwijderen en andere instructies**

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

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

RVG 34841

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 maart 2008

Datum van laatste verlenging: 13 december 2012

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024

---