Levorichter 30

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levorichter 30, 30 microgram / 150 microgram omhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 150 microgram levonorgestrel en 30 microgram ethinyloestradiol.

Hulpstoffen met bekend effect: elke tablet bevat 33 mg lactosemonohydraat en 22,46 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.
Witte, biconvexe, ronde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale hormonale contraceptie.

Bij de beslissing om Levorichter 30 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 met Levorichter 30 zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHA's) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hoe Levorichter 30 innemen?
De tabletten moeten elke dag oraal op ongeveer hetzelfde uur worden ingenomen in de volgorde die op de blisterstrip staat, indien nodig met wat vloeistof.

Een tablet per dag innemen gedurende 21 dagen na elkaar. Elke volgende blisterstrip beginnen na een periode van 7 dagen zonder tabletten. Tijdens deze periode zal over het algemeen een bloeding optreden. Over het algemeen zal deze bloeding beginnen 2 of 3 dagen na inname van de laatste tablet. Het kan gebeuren dat de bloeding nog niet gedaan is bij de start van de volgende blisterstrip.

Hoe het gebruik van Levorichter 30 starten
Geen vroegere inname van een hormonaal anticonceptivum (tijdens de vorige maand)
De eerste tablet wordt ingenomen op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw (op de eerste dag van haar maandstonden).

Overschakeling van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum (gecombineerde orale anticonceptiva (COA), intravaginale ring, transdermaal product)
De eerste tablet wordt ingenomen op de dag na de dosis van de laatste actieve tablet van het vorige anticonceptivum, of uiterlijk op de dag na de periode waarin u normaal geen tabletten neemt.
Als een vaginale ring of een transdermale pleister is gebruikt, wordt de eerste tablet ingenomen op de dag van verwijdering, of uiterlijk als de volgende ring of pleister zou worden geplaatst.

Overschakeling van producten op basis van een progestageen (minipil, injectie, implantaat of van een intra-uterien systeem (IUS) dat progestagenen afgeeft)
Overschakeling van een minipil kan om het even wanneer tijdens de cyclus plaatsvinden; Levorichter 30 omhulde tablet moet worden gestart de dag na stopzetting.
Overschakeling van een implantaat of een IUS moet gebeuren op de dag van verwijdering en in geval van een injecteerbaar anticonceptivum op de dag dat de nieuwe injectie zou moeten worden gegeven.
In alle gevallen wordt aanbevolen een aanvullende contraceptieve methode te gebruiken tijdens de eerste 7 dagen van de behandeling.

Na een abortus/miskraam tijdens het 1e trimester
De vrouw kan onmiddellijk starten met de tabletten. In dat geval moeten geen aanvullende contraceptieve maatregelen worden genomen.

Na een bevalling of een abortus/miskraam tijdens het 2e trimester
Voor vrouwen die geen borstvoeding geven, wordt aanbevolen om te starten 21 tot 28 dagen na een bevalling of miskraam in het 2e trimester gezien het verhoogde risico van trombo-embolie tijdens het postpartum. Als de vrouw later begint, zal haar aanbevolen worden om tevens een barrièrevoorbehoedmiddel te gebruiken tijdens de eerste 7 dagen van inname van de tabletten. Maar als ze al seksuele betrekkingen heeft gehad, moet eerst een zwangerschap worden uitgesloten vooraleer te starten met de tabletten ofwel moet gewacht worden tot de volgende maandstonden.

Bortsvoeding
Zie rubriek 4.6

Inname van de tabletten vergeten

De anticonceptieve werking kan afnemen bij een vergeten dosis, vooral als de dosis >12 uur vergeten is.

Als de vrouw gedurende minder dan 12 uur een tablet is vergeten in te nemen, komt de contraceptieve doeltreffendheid niet in het gedrang daardoor. De vrouw moet de tablet innemen zodra ze eraan denkt en de overige tabletten moeten op het normale tijdstip worden ingenomen.

Als de vrouw gedurende meer dan 12 uur een tablet is vergeten in te nemen, kan de contraceptieve doeltreffendheid in het gedrang komen. Als de vrouw vergeten is om tabletten in te nemen, zijn de volgende twee basisregels van toepassing:

1. De inname van de tabletten mag nooit meer dan 7 dagen worden uitgesteld.
2. De ononderbroken inname van tabletten gedurende 7 dagen is vereist om de hypothalamus-hypofyse-ovariumas voldoende te onderdrukken.

In de praktijk worden de volgende adviezen gegeven:

Week 1:
De vrouw neemt de laatste tablet die ze vergeten is, in zodra ze eraan denkt, ook al wil dat zeggen dat ze dan 2 tabletten tegelijkertijd moet innemen. De volgende tabletten neemt ze dan in op het gebruikelijke tijdstip.
De volgende 7 dagen moet ze ook een barrièrevoorbehoedmiddel gebruiken (bv. een condoom). Als ze de laatste 7 dagen seksuele betrekkingen heeft gehad, moet worden gedacht aan de mogelijkheid van zwangerschap. Hoe meer pillen de vrouw vergeten is en hoe korter dat bij de normale periode zonder pillen was, des te hoger is het risico van zwangerschap.

Week 2:
De vrouw neemt de laatste tablet die ze vergeten is, in zodra ze eraan denkt, ook al wil dat zeggen dat ze dan 2 tabletten tegelijkertijd moet innemen. De volgende tabletten neemt ze dan in op het gebruikelijke tijdstip.
Als de tabletten correct werden ingenomen de laatste 7 dagen vóór de vergeten tablet, hoeft ze geen extra contraceptieve maatregelen te nemen. Maar als dat niet zo is of als ze meerdere tabletten vergeten heeft, zal de vrouw aanbevolen worden om tevens een barrièrevoorbehoedmiddel (bv. een condoom) te gebruiken gedurende 7 dagen.

Week 3:
Het risico van verminderde betrouwbaarheid dreigt, aangezien de periode zonder tabletten nadert. Toch is het mogelijk om het verlies van contraceptieve doeltreffendheid te beperken door de inname van de tabletten aan te passen. Ze hoeft dus niet per se extra contraceptieve maatregelen te nemen als ze een van de onderstaande alternatieven volgt op voorwaarde dat ze alle tabletten correct heeft ingenomen de laatste 7 dagen vóór de vergeten tablet. Maar als dat niet zo is, zal de vrouw aanbevolen worden om het eerste van de volgende twee alternatieven te volgen en tevens een barrièrevoorbehoedmiddel (bv. een condoom) te gebruiken gedurende 7 dagen.

1. De vrouw neemt de laatste tablet die ze vergeten is, in zodra ze eraan denkt, ook al wil dat zeggen dat ze dan 2 tabletten tegelijkertijd moet innemen. De volgende tabletten neemt ze dan in op het gebruikelijke tijdstip. Ze begint de volgende blisterstrip meteen na inname van de laatste tablet van de lopende blisterstrip, dus zonder onderbreking tussen de twee blisterstrips. Het is weinig waarschijnlijk dat er zich een dervingsbloeding zal voordoen voor het einde van de tweede blisterstrip, maar spotting of secundair bloedverlies uit de baarmoeder zijn mogelijk tijdens inname van de tabletten.

2. Het kan de vrouw ook aangeraden worden om de lopende blisterstrip stop te zetten. Ze neemt dan geen tabletten in gedurende hoogstens 7 dagen, met inbegrip van de dagen dat ze vergeten is de tabletten in te nemen, en ze gaat dan voort met de volgende blisterstrip.

Als de vrouw tabletten vergeten is en als er geen dervingsbloeding optreedt tijdens de eerste normale periode zonder tabletten, moet worden gedacht aan de mogelijkheid van zwangerschap.

Advies in geval van maag-darmstoornissen
Bij verschijnselen van ernstige maag-darmsymptomen (bv. braken of diarree) worden de werkzame bestanddelen wellicht niet volledig geabsorbeerd en moeten er aanvullende anticonceptiemaatregelen getroffen worden.
In geval van braken of ernstige diarree binnen 3 tot 4 uur na inname van een tablet moet u ter vervanging zo snel mogelijk een nieuwe tablet innemen. U moet de nieuwe tablet zo mogelijk innemen binnen 12 uur na het gebruikelijke uur van inname.
Als er meer dan 12 uur zijn verstreken, gelden dezelfde instructies worden als na het overslaan van een tablet (zie rubriek 4.2).
Wanneer de vrouw haar gebruikelijke manier van innemen niet wil veranderen, moet ze de vereiste extra pil(len) uit een andere blisterverpakking nemen.

Hoe de menstruele bloeding vervroegen of uitstellen
Om de menstruele bloeding uit te stellen, moet de vrouw voortgaan met de volgende blisterstrip van Levorichter 30 na inname van de laatste tablet van de lopende blisterstrip, dus zonder tabletvrije periode. Ze kan de maandstonden uitstellen zolang ze wil tot het einde van de tweede blisterstrip. Tijdens die periode kunnen secundaire baarmoederbloedingen (dervingsbloeding of spotting) optreden. Ze begint dan Levorichter 30 opnieuw regelmatig in te nemen na de gebruikelijke periode van 7 dagen zonder tabletten.

Om de menstruele bloeding te vervroegen opdat die zou beginnen op een andere dag van de week dan de vrouw gewoon is, kan haar aangeraden worden om de tabletvrije periode in te korten met het gewenste aantal dagen. Hoe korter de stopperiode, des de groter is de kans dat er geen dervingsbloeding zal optreden en dat de vrouw tijdens inname van de tabletten van de tweede blisterstrip wat bloedverlies zal vertonen (dat is ook zo als ze de maandstonden probeert uit te stellen). Het is belangrijk te benadrukken dat ze de tabletvrije periode niet mag verlengen.

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van Levorichter 30 bij pediatrische patiënten voor de puberteitsleeftijd.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde orale anticonceptiva (COA's) mogen niet worden gebruikt in een van de onderstaande gevallen. Als een van de volgende aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens de inname van COA's, moet het gebruik van de pil meteen worden stopgezet:
- 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 op 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 hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-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
- Ernstige leverziekte, huidig of in het verleden, zolang de leverfunctiewaarden nog niet genormaliseerd zijn
- Aanwezigheid of antecedenten van levertumoren (goedaardig of kwaadaardig)
- Bekende hormoonafhankelijke kwaadaardige tumor (bijv. van de geslachtsorganen of de borsten) of een vermoeden daarvan
- Niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding
- Gelijktijdig gebruik met sint-janskruid (zie rubriek 4.5)
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen levonorgestrel, ethinyloestradiol of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Levorichter 30 is gecontra-indiceerd for gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.4 en 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 Levorichter 30 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 Levorichter 30 moet worden gestaakt.

1. Circulatiestoornissen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum (CHA) verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, zoals Levorichter 30, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. De beslissing om Levorichter 30 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 Levorichter 30, 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 CHA nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**

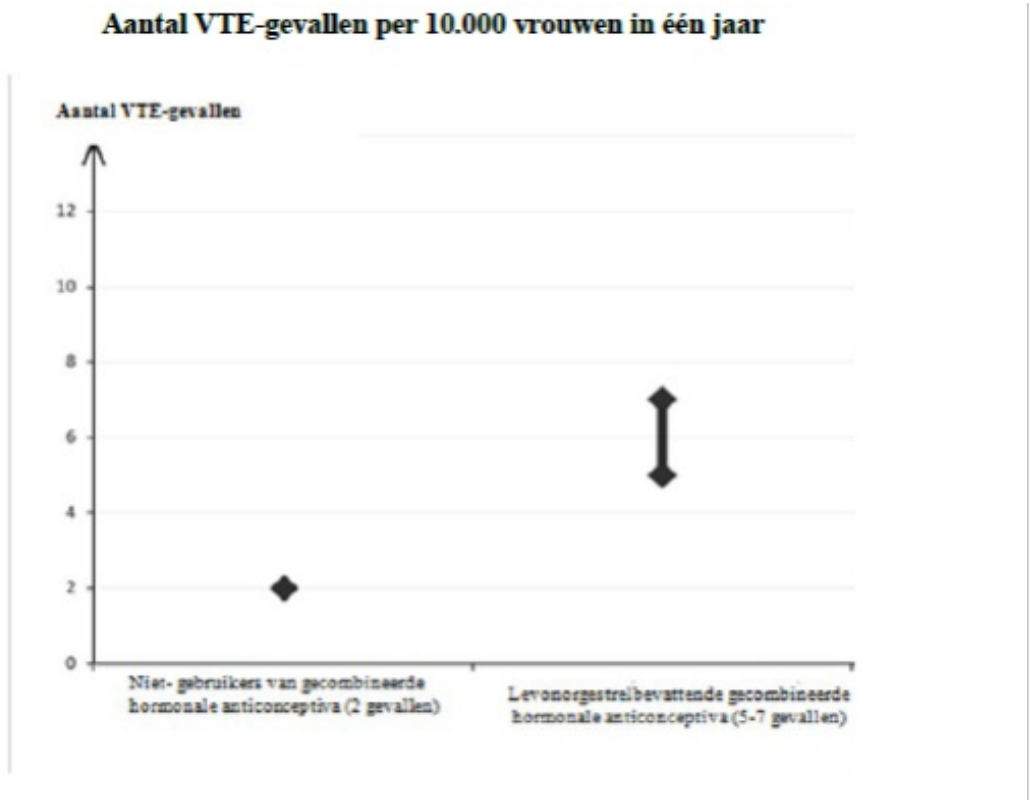
Bij vrouwen die geen CHA gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).

Epidemiologische studies bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva nemen in lage doses (<50 µg ethinyloestradiol) hebben aangetoond dat er van de 10.000 vrouwen er ongeveer 6 tot 12 in een jaar een VTE ontwikkelen.

Naar schatting zullen ongeveer 6[1] van de 10.000 vrouwen die een levonorgestrelbevattend CHA 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.



Extreem zelden is bij gebruiksters van CHA trombose gemeld in andere bloedvaten, bv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën.

Risicofactoren voor VTE

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

Levorichter 30 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 COA niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m²)	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 pleister/pil/ring 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 Levorichter 30 niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze tromboembolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE.	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte.
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar.

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

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

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een CHA 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 (LE):
- 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 CHA geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. 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 cerebrovasculair accident bij gebruiksters van een CHA is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel).

Levorichter 30 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 CHA niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar.
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m²)	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 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, 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 CHA gebruiken.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident:
- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen;
- plotselinge moeite met zien 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 transiënte ischemische aanval (TIA) is.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):
- pijn, ongemak, druk, 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.

2. Tumoren

Baarmoederhalskanker
In sommige studies is een verhoogd risico op baarmoederhalskanker gerapporteerd bij vrouwen die gedurende lange tijd COA's hadden gebruikt, maar er is nog steeds onenigheid over de mate waarin dat kan worden toegeschreven aan vertekenende effecten van seksueel gedrag en andere factoren zoals humane papillomavirus (HPV).

Borstkanker
In een meta-analyse van 54 epidemiologische studies werd een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) op borstkanker gerapporteerd bij vrouwen die tijdens de studie COA's gebruikten. Tijdens een periode van 10 jaar na stopzetting van het gebruik van COA daalt dat verhoogde risico weer geleidelijk tot het normale risico voor de leeftijd. Aangezien borstkanker zeldzaam is bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra aantal gevallen van borstkanker dat wordt gediagnosticeerd bij huidige en recente gebruiksters van COA, klein in vergelijking met het totale risico op borstkanker. Die studies wijzen niet op een oorzakelijk verband.

Het waargenomen patroon van een verhoogd risico zou kunnen te wijten zijn aan het feit dat de diagnose van borstkanker vroeger wordt gesteld bij vrouwen die COA innemen, aan de biologische werking van de COA's of aan een combinatie van beide. De borstkanker die is vastgesteld bij vrouwen die ooit COA's gebruikt hebben zijn over het algemeen klinisch minder gevorderd dan de kanker die is vastgesteld bij vrouwen die ze nooit hebben gebruikt.

Levertumoren
In zeldzame gevallen zijn goedaardige levertumoren (bv. leveradenoom, focale nodulaire hyperplasie) en, in nog zeldzamere gevallen, kwaadaardige levertumoren gerapporteerd bij vrouwen die COA's gebruiken. In geïsoleerde gevallen hebben die tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Bij vrouwen die COA's innemen, met hevige pijn in de bovenbuik, hepatomegalie of tekenen van intra-abdominale bloeding, moet bij de differentiële diagnose worden gedacht aan de mogelijkheid van levertumor.
Het gebruik van hooggedoseerde CHA's (50 µg ethinyloestradiol) vermindert het risico op endometrium- en eierstokkanker. Dit is nog niet bevestigd

bij lager gedoseerde CHA's.

3. Andere aandoeningen

Depressie
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.

Hypertriglyceridemie
Vrouwen met hypertriglyceridemie of een erfelijke aanleg voor hypertriglyceridemie zouden een hoger risico van pancreatitis kunnen lopen bij inname van COA's.

Lever aandoeningen
Bij acute of chronische leverinsufficiëntie moet de behandeling met COA worden gestaakt tot de leverfunctietests weer normaal zijn.

Hypertensie
Er wordt een lichte stijging van de bloeddruk gerapporteerd bij veel vrouwen die COA's innemen, maar zelden wordt een klinisch belangrijke stijging gemeten. Alleen in deze zeldzame gevallen is het gerechtvaardigd om het gebruik van COA onmiddellijk te staken. Als tijdens het gebruik van een COA bij reeds bestaande hypertensie, aanhoudend verhoogde bloeddrukwaarden of een significante stijging van de bloeddruk niet adequaat reageren op antihypertensieve behandeling, moet het gebruik van COA worden gestaakt. Wanneer dit passend geacht wordt, kan het gebruik van COA weer worden hervat als bij antihypertensieve therapie normotensieve waarden bereikt worden.

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

Glucosetolerantie/diabetes
Hoewel COA's effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en de glucosetolerantie, is er geen bewijs voor de noodzaak om het therapeutisch regime aan te passen bij patiënten met diabetes die laaggedoseerde COA's gebruiken (die minder dan 0,05 mg ethinyloestradiol bevatten). Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden gevolgd, vooral in het beginstadium van het gebruik van COA.

Ander
Het opnieuw optreden van cholestatische geelzucht of aan cholestase gerelateerde pruritus nadat dit eerder was opgetreden tijdens een zwangerschap of vroeger gebruik van geslachtssteroïden, maakt het noodzakelijk met COA te stoppen.

Er zijn gevallen gerapporteerd van optreden of verergering van de volgende aandoeningen tijdens de zwangerschap of het gebruik van COA's, maar er is geen overtuigend bewijs van een oorzakelijk verband: geelzucht en/of pruritus in verband met cholestase, galstenen, porfyrie, lupus erythematodes disseminatus, hemolytische uremisch syndroom, chorea van Sydenham, herpes gestationis, gehoordaling door otosclerose.

Er is tijdens gebruik van COA's melding gemaakt van een verslechtering van endogene depressie, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Er kan een chloasma verschijnen, meer bepaald bij vrouwen met medische antecedenten van chloasma tijdens de zwangerschap. Vrouwen met aanleg voor chloasma onder COA's, moeten uit de zon blijven en ultraviolette stralen mijden.

Medisch onderzoek/consultatie
Vooraleer (opnieuw) een behandeling met Levorichter 30 te starten, moet een volledige persoonlijke en familiale medische anamnese afgenomen worden en een zwangerschap uitgesloten worden. De bloeddruk moet gemeten worden en een klinisch onderzoek moet uitgevoerd worden als dat klinisch wenselijk is naargelang de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en de waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Levorichter 30 ten opzichte van andere COA's, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose. De vrouw moet geïnstrueerd worden om de bijsluiter aandachtig te lezen en de gekregen raad na te leven. De frequentie en de aard van de latere regelmatige onderzoeken moeten worden gebaseerd op bestaande richtlijnen en individueel aangepast worden aan de individuele vrouw.

Vrouwen moeten geadviseerd worden dat orale anticonceptiva geen bescherming bieden tegen hiv-infectie (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA).

Verminderde werkzaamheid
De doeltreffendheid van orale anticonceptiva kan verminderd zijn in geval van vergeten tabletten (zie rubriek 4.2), braken of diarree (zie rubriek 4.2) of concomiterende medicatie (zie rubriek 4.5).

Verlies van cycluscontrole
Bij inname van gecombineerde orale anticonceptiva kan onregelmatig bloedverlies optreden (wat bloedverlies of secundaire baarmoederbloedingen), vooral de eerste maanden. Evaluatie van het optreden van onregelmatig bloedverlies heeft dus maar zin na een aanpassingsperiode van ongeveer 3 cycli.

Als er onregelmatig bloedverlies optreedt na vroegere regelmatige cycli, moet aan niet-hormonale oorzaken worden gedacht en moeten de gepaste diagnostische maatregelen worden genomen om de mogelijkheid van kanker of zwangerschap uit te sluiten. Dit kan ook een curettage zijn.

Sommige vrouwen vertonen geen menstruele bloeding tijdens de tabletvrije periode. Als de contraceptieve pil werd ingenomen zoals beschreven in rubriek 4.2, is het weinig waarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als de tabletten niet werden ingenomen overeenkomstig de instructies voor het uitblijven van de eerste menstruele bloeding of als de vrouw twee cycli na elkaar geen menstruele bloeding krijgt, moet een zwangerschap worden uitgesloten vooraleer ze het gebruik van COA voortzet.

Verhoogde ALAT-waarden
Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de geneesmiddelen ombitasvir/paritaprevir/ritovanir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinyloestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (HCA's). Verhoogde ALAT-waarden zijn ook waargenomen bij HCV antivirale geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Hulpstoffen
Lactose en sucrose
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucosegalactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: Gelieve de productinformatie van gelijktijdige geneesmiddelen te lezen om eventuele interacties te achterhalen.

Interacties tussen gecombineerde anticonceptiva en andere stoffen kunnen leiden tot een verhoging of verlaging van de oestrogeen- en progestageenplasmaconcentraties.
De verlaging van de oestrogeen- en progestageenplasmaconcentraties kan leiden tot een verhoogde incidentie van intermenstrueel bloeden en kan de werkzaamheid van het gecombineerde anticonceptivum verminderen.

Gecontra-indiceerde combinaties
+ Sint-janskruid (zie rubriek 4.3)
Verminderde plasmaconcentraties van hormonale anticonceptiva als gevolg van het enzyminducerende effect van sint-janskruid, met risico op verminderde werkzaamheid of zelfs tenietdoening van het effect, waarvan de gevolgen ernstig kunnen zijn (zwangerschap).
+ Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir (zie rubriek 4.3)
Verhoogde hepatotoxiciteit.

Pharmacodynamische interacties

Bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritovanir en dasabuvir, met of zonder ribavirine, glecaprevir/pibrentasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten kan het risico op verhoogde ALAT-waarden toenemen (zie rubriek 4.3 en 4.4). Daarom moeten gebruiksters van Levorichter 30 op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze middelen wordt gestart. Levorichter 30 kan 2 weken na afloop van de behandeling met deze middelen worden hervat.

Pharmacokinetische interacties

- Effecten van andere geneesmiddelen op Levorichter 30

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren; dat kan resulteren in een hogere klaring van geslachtshormonen, en het kan leiden tot een doorbraakbloeding en/of falen van het voorbehoedmiddel.

Aanpak
Enzyminductie kan al na enkele dagen behandeling worden waargenomen. De enzyminductie is over het algemeen maximaal na enkele weken. Na stopzetting van het geneesmiddel kan de enzyminductie nog ongeveer 4 weken aanhouden.

Kortetermijnbehandeling
Vrouwen die een behandeling krijgen met enzyminducerende geneesmiddelen moeten naast het COA tijdelijk een barrièremethode of een andere contraceptieve methode gebruiken. De barrièremethode moet worden gebruikt tijdens de hele duur van behandeling met het concomitante geneesmiddel en gedurende 28 dagen na stopzetting.
Als de behandeling met het geneesmiddel langer duurt dan de periode waarvoor er tabletten zitten in de COA-verpakking van 21 tabletten, moet meteen na de vorige verpakking een volgende verpakking worden gestart, zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

Langetermijnbehandeling
Bij vrouwen die een langetermijnbehandeling krijgen met enzyminducerende werkzame stoffen, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale contraceptiemethode aanbevolen.

In de literatuur zijn de volgende interacties gerapporteerd:

Stoffen die de klaring van COA's verhogen (verminderde werkzaamheid van COA's door enzyminductie), bijv.
barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en de geneesmiddelen tegen hiv: 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 COA's
Bij gelijktijdige toediening met COA's kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers, met inbegrip van combinaties met HCV-remmers, de plasmaconcentraties van oestrogenen of progestagenen verhogen of verlagen. Het netto-effect van die veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de bijsluiter van de concomitante geneesmiddelen tegen hiv/HCV worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren en kennis te nemen van eventuele aanbevelingen die daarmee samenhangen. In geval van twijfel moeten vrouwen die worden behandeld met proteaseremmers of niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers een aanvullende barrièrecontraceptie toepassen.

- Effecten van Levorichter 30 op andere geneesmiddelen

COA's kunnen invloed hebben op het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen. De plasma- en weefselconcentraties kunnen dienovereenkomstig stijgen (bijv. ciclosporine) of dalen (bijv. lamotrigine).

- Andere vormen van interactie

Modafinil
Risico op vermindering van de anticonceptieve werking tijdens de behandeling en een cyclus na het staken van de behandeling met modafinil, vanwege het enzyminducerend potentieel.
Gebruik orale anticonceptiva met een gewoonlijke dosis of een andere anticonceptiemethode.

Vemurafenib
Risico op verlaging van de oestrogeen- en progestageenconcentraties, met als gevolg het risico dat de werkzaamheid afneemt.

Perampanel
Voor perampanel in doses hoger of gelijk aan 12 mg/d: risico van verminderde anticonceptieve werkzaamheid.
Gebruik bij voorkeur een andere anticonceptiemethode, met name een mechanische.

Ulipristal
Risico op antagonisme van de effecten van het progestageen. Hervat gecombineerde anticonceptie niet gedurende ten minste 12 dagen na het staken van ulipristal.

Rufinamide
Matige daling van de ethinyloestradiolconcentraties.
Gebruik bij voorkeur een andere anticonceptiemethode, met name een mechanische.

Etoricoxib
Verhoogde concentraties van ethinyloestradiol met etoricoxib.

Laboratoriumtests
Het gebruik van steroïden kan invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratoriumtests, waaronder: biochemische parameters van de lever-, de schildklier-, de bijnier- en de nierfunctie, de plasmaconcentraties van eiwitten (zoals corticosteroïdbindende globulines) en lipiden-/lipoproteïnefracties, parameters van het koolhydraatmetabolisme en parameters van de stolling en de fibrinolyse. Maar die veranderingen blijven binnen de normale waarden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Levorichter 30 is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

In geval van zwangerschap tijdens inname van Levorichter 30 moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.
Uitgebreid epidemiologisch onderzoek heeft geen verhoogd risico aangetoond op aangeboren afwijkingen bij kinderen van vrouwen die voorafgaand aan hun zwangerschap COA's gebruikten, noch een teratogeen effect bij onbedoelde inname van de anticonceptiepil in de vroege zwangerschap.

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

Borstvoeding
De borstvoeding zou kunnen worden beïnvloed door het gebruik van anticonceptiva omdat deze de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen wijzigen. Het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva wordt derhalve over het algemeen pas aanbevolen nadat de moeder volledig is gestopt met het geven van borstvoeding. Kleine hoeveelheden anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen in de melk worden uitgescheiden. Deze hoeveelheden kunnen van invloed zijn op het kind. Als de vrouw borstvoeding wenst te geven, moet een andere wijze van contraceptie worden voorgesteld.

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

Er is geen onderzoek gebeurd naar de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken. Er zijn geen effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen waargenomen bij COA-gebruiksters.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd tijdens het gebruik van ethinyloestradiol/levonorgestrel:

Systeem-orgaanklasse 17.1	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot <1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Benigne, maligne en niet-gespecificeerd neoplasmata (inclusief cysten en poliepen)				Hepatocellulair carcinoom, goedaardige levertumoren (bijv. focale nodulaire hyperplasie, leveradenoom)	
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaginitis met inbegrip van vaginale candidiase				
Immuunziekten			Anafylactische reacties met zeer zeldzame gevallen van urticaria, angio-oedeem, circulatoire en ernstige respiratoire stoornissen	Exacerbatie van lupus erythematodes disseminatus	Verergering van de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Veranderde eetlust (toename of afname)	Glucose-intolerantie	Exacerbatie van porfyrie	
Psychische stoornissen	Stemmingsschommelingen met inbegrip van depressie, gewijzigde libido				
Zenuwstelselaandoeningen	Zenuwachtigheid, duizeligheid			Toename van chorea	
Oogaandoeningen			Intolerantie van contactlenzen	Neuritis optica, trombose van een bloedvat van het netvlies	
Bloedvataandoeningen		Hypertensie	Veneuze trombo-embolie en arteriële trombo-embolie	Verergering van spataders	
Maag-darmstelselaandoeningen	Nausea, braken, buikpijn	Buikkrampen, opgeblazen gevoel		Ischemische colitis	Inflammatoire darmaandoening (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa)
Lever- en galaandoeningen			Cholestatische icterus	Pancreatitis, cholelithiase, cholestase	Hepatocellulaire aandoening (bijv. hepatitis, abnormale leverfunctie)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne	Huiduitslag, chloasma (melasma) die kan persisteren, hirsutisme, alopecie	Erythema nodosum	Erythema multiforme	
Nier- en urinewegaandoeningen				Hemolytisch uremisch syndroom	

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijn in de borsten, gevoeligheid van de borsten, zwelling en secreties, dysmenorroe, gewijzigde menstruatie, gewijzigd ectropion en vaginale secreties, amenorroe				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vochtretentie/oedeem, gewichtsverandering (stijging of daling)				
Onderzoeken		Veranderde plasmalipiden met inbegrip van hypertriglyceridemie		Daling van folaatspiegels in het serum	

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, veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die CHC's gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gerapporteerd bij COA-gebruiksters en worden besproken in de rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:

- Veneuze trombo-embolie
- Arteriële trombo-embolie
- Hypertensie
- Baarmoederhalskanker
- Levertumoren
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema nodosum
- Ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, porfyrie, systemische lupus erythematodes, herpes gestationis, sydenham-chorea, hemolytisch uremisch syndroom, cholestatische icterus.

Er worden iets meer gevallen van borstkanker gediagnosticeerd bij COA-gebruiksters. Aangezien borstkanker zeldzaam is bij vrouwen jonger dan 40 jaar, stijgt het aantal gevallen weinig in vergelijking met het totale risico van borstkanker. Het is niet bewezen dat er een verband bestaat met COA. Voor meer informatie zie rubrieken 4.3 en 4.4.

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:

België:
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
website : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Symptomen die kunnen optreden bij overdosering van orale contraceptiva werden bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 12 jaar en jonger gerapporteerd. Symptomen van overdosering kan manifesteren door nausea, braken, pijn in de borsten, duizeligheid, buikpijn, slaperigheid/vermoeidheid en vaginaal bloedverlies bij jonge meisjes. Er bestaat geen antidotum en de behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:Geslachtshormonen en modulatoren van het genitale stelsel; Progestativa en oestrogenen, vaste combinaties; ATC-code: G03AA07

Werkingsmechanisme
De contraceptieve werking van Levorichter 30 hangt af van een interactie tussen verschillende factoren waarvan de remming van de ovulatie en veranderingen van het endometrium en het cervixslijm de belangrijkste zijn.

Bij correcte inname bedraagt het mislukkingspercentage van gecombineerde orale anticonceptiva ongeveer 1% per jaar. Dat percentage kan stijgen als pillen worden overgeslagen of niet correct worden ingenomen.

Klinische studies werden uitgevoerd bij 2498 vrouwen tussen 18 en 40 jaar. De globale Pearl Index berekend in deze studies was 0,69 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,30-1,36), gebaseerd op 15,026 behandelingscycli.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Levonorgestrel

Absorptie
Na orale toediening van Levorichter 30 wordt levonorgestrel snel en bijna volledig geabsorbeerd. Na orale toediening wordt de plasmapiek van levonorgestrel binnen 30 tot 120 minuten bereikt. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 100% en levonorgestrel ondergaat geen eerstepassagemetabolisme.

Distributie
Levonorgestrel bindt sterk aan albumine en SHBG (sex hormone binding globulin) in het plasma.

Biotransformatie
Levonorgestrel wordt vooral gemetaboliseerd door reductie van de Δ4-3-oxogroep en hydroxylering op positie 2α, 1β en 16β, gevolgd door conjugatie. De meeste metabolieten die in het bloed circuleren, zijn sulfaten van 3α, 5β-tetrahydrolevonorgestrel, terwijl de eliminatie hoofdzakelijk gebeurt in de vorm van 17β-sulfaat. Er zijn belangrijke interindividuele variaties in de metabole klaring. Dat zou een gedeeltelijke verklaring kunnen vormen voor de sterke verschillen in levonorgestrelconcentraties tussen de gebruiksters.

Eliminatie
Levonorgestrel heeft een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 36 uur in evenwichtstoestand. Levonorgestrel en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine (40 tot 68%); ongeveer 16% tot 48% wordt in de stoelgang uitgescheiden.

Ethinyloestradiol

Absorptie
Ethinyloestradiol wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd via het maag-darmkanaal. De maximale plasmaconcentraties worden bereikt binnen 60 tot 180 minuten.
Door presystemische conjugatie en eerstepassagemetabolisme bedraagt de gemiddelde biologische beschikbaarheid 40 tot 45%. Na verloop van tijd zullen de oppervlakte onder de curve en de C_{max} waarschijnlijk wat stijgen.

Distributie
Ethinyloestradiol bindt voor 98,8% aan plasmaproteïnen, bijna uitsluitend aan albumine.

Biotransformatie
Metabolisme treedt voornamelijk op door reductie van de Δ4-3-oxo-groep en hydroxylering op positie 2α, 1β en 16β, gevolgd door conjugatie. De meeste metabolieten die in het bloed circuleren, zijn sulfaten van 3α, 5β-tetrahydro-evonorgestrel, terwijl de uitscheiding voornamelijk plaatsvindt in de vorm van glucuroniden Een deel van de oorspronkelijke levonorgestrel circuleert ook als 17β-sulfaat. Metabole klaring is onderworpen aan duidelijke interindividuele variatie die ten dele de grote opgemerkte verscheidenheid in concentraties van levonorgestrel bij patiënten kan verklaren.

Eliminatie
De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ethinyloestradiol is ongeveer 29 uur (26 tot 33 uur), de plasmaklaring ligt tussen 10 en 30 L/uur. De conjugaten van ethinyloestradiol en zijn metabolieten worden in de urine en de feces uitgescheiden (in een 1-1-verhouding).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute toxiciteit van ethinyloestradiol en levonorgestrel is zwak. Wegens grote verschillen naargelang de species is de voorspellende waarde van de preklinische resultaten bij gebruik van oestrogenen bij de mens beperkt.
Bij proefdieren hebben oestrogenen een embryocide effect in vrij lage doses; misvormingen van de urogenitale tractus en feminisatie van mannelijke foetussen zijn waargenomen. Levonorgestrel heeft een viriliserend effect bij vrouwelijke foetussen.
Onderzoek van de reproductietoxiciteit bij ratten, muizen en konijnen heeft geen teratogene effecten in het licht gesteld buiten het effect op de seksuele differentiatie.
Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen buiten de risico's die vermeld worden in andere rubrieken van de SPK. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:
- Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
- Magnesiumstearaat
- Talk
- Maïszetmeel
- Lactosemonohydraat

Coating:
- Sacharose
- Talk
- Calciumcarbonaat
- Titaniumdioxide (E171)
- Copovidon K90
- Macrogol 6000
- Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
- Polyvidon K30
- Natriumcarmellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25ºC.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium-PVC/PVDC-blisterstrip.

Verpakkingsgrootten: 1 x 21 omhulde tabletten, 3 x 21 omhulde tabletten, 6 x 21 omhulde tabletten en 13 x 21 omhulde tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrıi út 19-21
H-1103 Boedapest
Hongarije

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

BE285232

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

DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29/08/2006
Datum van laatste verlenging: 25/05/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2025

[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