

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levesialle Continu 20 0,10 mg/0,02 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Roze tabletten (actieve tabletten):

Elke filmomhulde tablet bevat 0,100 mg levonorgestrel en 0,02 mg ethinylestradiol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 89,38 mg lactose.

De filmomhulling bevat Allurarood AC aluminiumlak (E129) en sojalecithine.

Witte tabletten (placebotabletten):

De tablet bevat geen werkzame stoffen.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 89,50 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De actieve tabletten zijn roze en rond en hebben een diameter van ongeveer 5,7 mm.

De placebotabletten zijn wit en rond en hebben een diameter van ongeveer 5,7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Levesialle Continu 20 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 met hoe het risico op VTE met Levesialle Continu 20 zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening: oraal gebruik.

Hoe wordt Levesialle Continu 20 gebruikt?

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde uur worden ingenomen, indien nodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de blisterverpakking wordt weergegeven. De tabletten moeten continu worden ingenomen. De vrouw moet één tablet per dag innemen gedurende 28 dagen na elkaar. Elke volgende verpakking wordt gestart op de dag na de laatste tablet van de vorige verpakking. Gewoonlijk begint een dervingsbloeding 2-3 dagen na het starten van de placebotabletten. Het kan gebeuren dat de bloeding nog niet gestopt is voor de volgende verpakking wordt gestart.

Hoe beginnen met Levesialle Continu 20

- Geen voorgaand gebruik van een hormonaal anticonceptivum (tijdens de voorbije maand)

De inname moet worden gestart op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw (d.w.z. op de eerste dag van de menstruatie).

De inname mag worden gestart op dag 2-5, maar in dat geval wordt een aanvullende barrièremethode aanbevolen tijdens de eerste 7 dagen van de eerste cyclus.

- Overschakelen van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (combinatie oraal anticonceptivum (COAC), ring voor vaginaal gebruik of pleister voor transdermaal gebruik)

De vrouw moet Levesialle Continu 20 starten bij voorkeur de dag na de laatste actieve tablet (de laatste tablet die de werkzame stoffen bevat) van haar vorige COAC, maar uiterlijk op de dag na het gebruikelijke tabletvrij of placebo-tabletinterval van haar vorige COAC. In geval van gebruik van een vaginale ring of pleister voor transdermaal gebruik moet de vrouw het gebruik van Levesialle Continu 20 bij voorkeur starten op de dag van verwijdering, maar uiterlijk de dag waarop een nieuw ring of pleister zou moeten worden geplaatst.

- Overschakelen van een methode met progestagenen alleen (pil met enkel een progestageen, injectie, implantaat) of van een intra-uterien systeem (IUS) met afgifte van een progestageen

De vrouw mag overschakelen van haar pil met alleen progesteron naar Levesialle Continu 20 op eender welke dag (van een implantaat of IUS op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar in elk van deze gevallen moet worden aanbevolen tijdens de eerste 7 dagen van tabletinname aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- Na een abortus in het eerste trimester
De vrouw mag onmiddellijk starten. In dit geval zijn geen bijkomende anticonceptieve maatregelen nodig.
- Na bevalling of na een abortus in het tweede trimester
Voor vrouwen die borstvoeding geven zie rubriek 4.6.

Vanwege een verhoogd risico op trombo-embolische voorvallen tijdens de postpartumperiode, moet de vrouw niet eerder dan op dag 21 tot 28 beginnen na de bevalling bij niet-zogende vrouwen of na een abortus in het tweede trimester. Een aanvullende niet-hormonale anticonceptiemethode moet gebruikt worden in de eerste 7 dagen na de start van de inname. Als er echter al geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat daadwerkelijk met het gebruik van combinatie-OAC's wordt begonnen of moet de vrouw wachten op haar eerste menstruatie.

Duur van de behandeling

Levesialle Continu 20 kan worden gebruikt zolang een hormonale anticonceptiemethode gewenst is en de voordelen van hormonale anticonceptie groter zijn dan de gezondheidsrisico's (zie voor regelmatige vervolgonderzoeken rubriek 4.4).

Beleid als tabletten worden overgeslagen

Levesialle Continu 20 bevat een zeer lage dosis van beide hormonen. Als gevolg daarvan is de marge van de anticonceptieve werkzaamheid klein, als een tablet vergeten wordt.

Als de gebruikster **minder dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, vermindert de anticonceptieve werking niet. De vrouw moet de tablet innemen zodra ze het zich herinnert en moet de volgende tabletten dan innemen op het gebruikelijke uur.

Als de gebruikster **meer dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, kan de anticonceptieve werking verminderen. Het beleid in voorkomend geval kan worden gestuurd door de volgende twee basisregels:

1. De inname van actieve tabletten mag nooit langer dan 7 dagen worden onderbroken.
2. Adequate onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovariumas vergt 7 dagen ononderbroken

innemen van tabletten..

Dienovereenkomstig kan in de dagelijkse praktijk het volgende advies worden gegeven:

Week 1

De vrouw moet de laatste gemiste tablet innemen zodra ze het zich herinnert, ook als dat betekent dat ze twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Ze neemt de volgende tabletten dan verder in op het gebruikelijke uur. Bovendien moet ze de volgende 7 dagen een barrièremethode gebruiken zoals een condoom. Als geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden tijdens de vorige 7 dagen, moet de mogelijkheid van zwangerschap worden overwogen. Hoe meer tabletten de vrouw heeft overgeslagen en hoe dichter dat bij de fase van de placebotabletten was, des te hoger is het risico op een zwangerschap.

Week 2

De vrouw moet de laatste gemiste tablet innemen zodra ze het zich herinnert, ook als dat betekent dat ze twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Ze neemt de volgende tabletten dan verder in op het gebruikelijke uur. Als ze haar tabletten de laatste 7 dagen voor de eerste gemiste tablet correct heeft ingenomen, hoeft ze geen extra anticonceptieve maatregelen toe te passen. Maar als ze meer dan 1 tablet heeft overgeslagen, moet de vrouw de raad krijgen om gedurende 7 dagen extra voorzorgen te nemen.

Week 3

Er is een reëel risico op verminderde betrouwbaarheid gezien de nakende fase van placebotabletten van 7 dagen. Door het innameschema aan te passen, kan ze echter voorkomen dat de anticonceptieve bescherming zou verminderen. Als de vrouw een van de volgende twee opties volgt, hoeft ze dus geen extra contraceptieve maatregelen te nemen op voorwaarde dat ze alle tabletten tijdens de laatste 7 dagen voor de eerste gemiste tablet correct heeft ingenomen. Zo niet, moet ze de eerste van de volgende opties volgen en moet ze de komende 7 dagen tevens extra voorzorgen nemen.

1. De vrouw moet de laatste gemiste tablet innemen zodra ze het zich herinnert, ook als dat betekent dat ze twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Ze neemt de volgende tabletten dan verder in op het gebruikelijke uur tot de actieve tabletten zijn opgebruikt. De 7 placebotabletten van de laatste rij moeten worden weggegooid. Ze moet de volgende blisterverpakking onmiddellijk starten. Waarschijnlijk zal er pas een dervingsbloeding optreden op het einde van de reeks actieve tabletten van de volgende verpakking, maar ze kan wel spotting of een doorbraakbloeding vertonen op dagen dat ze een tablet inneemt.
2. De vrouw kan ook de raad krijgen om de inname van de actieve tabletten van de huidige blisterverpakking stop te zetten. Ze neemt dan de placebotabletten van de laatste rij in gedurende 7 dagen met inbegrip van de dagen dat ze tabletten heeft overgeslagen, en daarna gaat ze verder met de volgende blisterverpakking.

Als de vrouw tabletten vergeten heeft en zij vervolgens geen dervingsbloeding heeft in het eerste periode waarin ze de placebo tabletten inneemt, dient de mogelijkheid van een zwangerschap overwogen te worden.

Advies in geval van maagdarmproblemen

In het geval van ernstige gastro-intestinale symptomen, kan de absorptie onvolledig zijn en dienen aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen. Als binnen 3-4 uur na de inname van een werkzame tablet overgeven of ernstige diarree optreedt, geldt hetzelfde advies als beschreven in rubriek 4.2 'Beleid als tabletten worden overgeslagen'. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere blisterverpakking nemen. In het geval van aanhoudende of terugkerende gastro-intestinale stoornissen, moeten aanvullende niet-hormonale anticonceptiemethoden worden gebruikt en moet de arts worden geïnformeerd.

De eerste dag van de menstruatie veranderen of een dervingsbloeding uitstellen

Om een dervingsbloeding uit te stellen, moet de vrouw verder gaan met een andere blisterverpakking van Levesialle Continu 20 zonder inname van de placebotabletten van de huidige verpakking. Ze kan de bloeding uitstellen zolang ze wil, tot het einde van de actieve tabletten van de tweede verpakking. Tijdens die periode kan de vrouw een doorbraakbloeding of spotting vertonen. De normale inname van Levesialle Continu 20 wordt dan hervat na de fase van de placebotabletten.

Als de vrouw de dag waarop de dervingsbloeding begint, wil veranderen naar een andere dag van de week, kan ze de raad krijgen om de volgende fase van placebotabletten in te korten met het gewenste aantal dagen. Hoe korter het interval, hoe hoger de kans dat ze geen dervingsbloeding zal hebben en dat ze een doorbraakbloeding of spotting zal krijgen tijdens de volgende verpakking (net als bij het uitstellen van een dervingsbloeding).

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde orale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Mocht een van die aandoeningen voor de eerste keer optreden tijdens het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva, moet het product onmiddellijk worden stopgezet.

- Zwangerschap of een vermoeden van zwangerschap
- 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 – bestaand beroerte, eerder doorgemaakt beroerte of prodromale aandoening (bijv. transiënte ischemische aanval, TIA).
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardioline-antistoffen, lupus anticoagulans).
 - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen.
 - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dyslipoproteïnemie
 - roken (zie rubriek 4.4)
- Bestaande of eerder doorgemaakte pancreatitis geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie.
- Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet normaal zijn geworden (including Dubin-Johnson syndrome and Rotor syndrome)
- Bestaande of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne).
- Aanwezigheid of vermoeden van geslachtssteroïdenafhankelijke maligne aandoeningen van de geslachtsorganen of de borsten.
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Amenorroe zonder bekende oorzaak
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Levesialle Continu 20 bevat sojaolie. Niet te gebruiken bij allergie aan pindanoten en soja.

- Levesialle Continu 20 is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, 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 Levesialle Continu 20 geschikt is.

In 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 Levesialle Continu 20 moet worden gestaakt.

Levesialle Continu 20 bevat de azokleurstof allura aluminiumlak (E129) en indigokarmijnlak (E132) die allergische reacties kunnen veroorzaken.

Bloedsomloopstoornissen

Aanwezigheid van één ernstige risicofactor of meerdere risicofactoren voor veneus of arterieel lijden kan ook een contra-indicatie vormen. Ook moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een antistollingstherapie. Vrouwen die COAC gebruiken, moeten met name weten dat ze contact moeten opnemen met hun arts in geval van mogelijke symptomen van een trombose. Bij vermoeden van of een bewezen trombose moet het gebruik van COAC worden stopgezet. De vrouw moet een ander voorbehoedmiddel starten gezien de teratogeniciteit van anticoagulantia (coumarinederivaten).

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie in de postpartale periode (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. De beslissing om Levesialle Continu 20 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 Levesialle Continu 20, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**

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

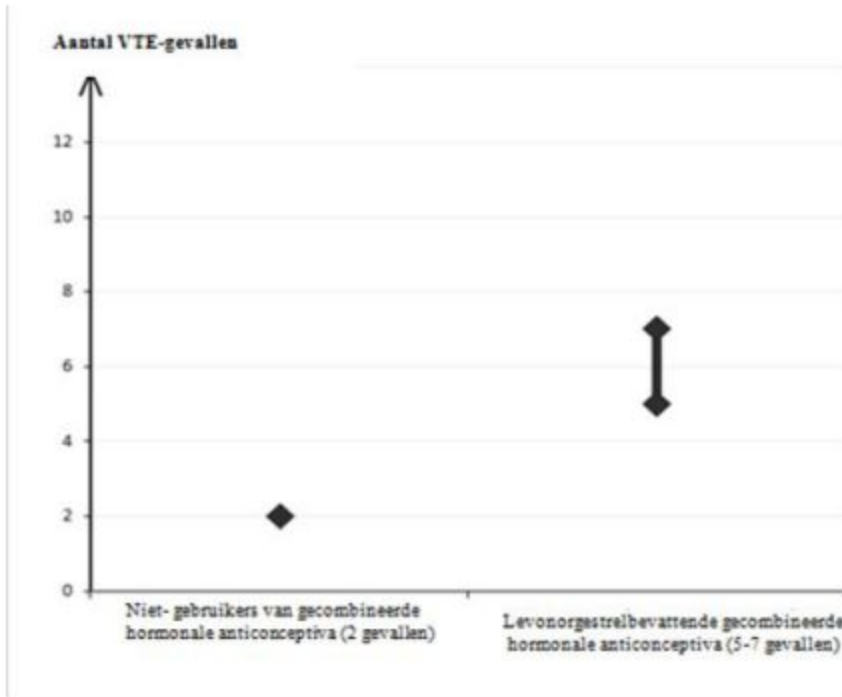
Naar schatting zullen ongeveer 6 op de 10.000 vrouwen die een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken dat levonorgestrel bevat, een VTE ontwikkelen over een periode van een jaar.¹

In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar 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

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



In extreem zelden voorkomende gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën.

Risicofactoren voor VTE

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

Levesialle Continu 20 is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een verhoogd risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.

Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma.	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de 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.
Opm.: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren.	Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Levesialle Continu 20 niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 ^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar

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

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

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

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

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

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

Sommige van deze symptomen (bijv. ‘kortademigheid’, ‘hoesten’) zijn niet-specifiek en kunnen verkeerd worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bv. luchtweginfecties). Andere verschijnselen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en een lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

Als de occlusie in het oog is gelokaliseerd, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien met mogelijk 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). Levesialle Continu 20 is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren.
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 ^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

Symptomen van ATE

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen;
- plotselinge moeite met zien in één of beide ogen;

- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- verminderd bewustzijn, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een transiënte ischemische aanval (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.

Tumoren

Volgens sommige epidemiologische studies stijgt het risico op baarmoederhalskanker bij vrouwen die COAC gebruiken op lange termijn, maar er is nog altijd discussie over de mate waarin dat toe te schrijven is aan de vertekende effecten van het seksuele gedrag en andere factoren zoals een infectie met het humane papillomavirus (HPV).

In een meta-analyse van 54 epidemiologische studies werd een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) op borstkanker waargenomen bij vrouwen die op dat moment COAC's gebruiken. Het extra risico verdwijnt geleidelijk over een periode van 10 jaar na het beëindigen van het COAC. Aangezien borstkanker bij vrouwen jonger dan 40 jaar zelden voorkomt, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij huidige of recente gebruiksters van COAC's klein ten opzichte van het totale borstkankerrisico. Die studies leveren geen aanwijzingen van een oorzakelijk verband.

Het waargenomen patroon van een verhoogd risico kan te wijten zijn aan een vroegere diagnose van borstkanker bij vrouwen die COAC gebruiken, de biologische effecten van COAC of een combinatie van beide. De gevallen van borstkanker die worden gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit COAC hebben gebruikt, blijken klinisch minder gevorderd te zijn dan de kankers die worden gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit COAC hebben gebruikt.

Bij gebruiksters van COAC's zijn in zeldzame gevallen goedaardige levertumoren gerapporteerd en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. In geïsoleerde gevallen hebben die tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Bij hevige pijn in de bovenbuik, leververgroting of tekenen van intra-abdominale bloeding bij gebruiksters van COAC's moet men bij de differentiële diagnose dan ook aan een levertumor denken.

Andere aandoeningen

Vrouwen met hypertriglyceridemie of een positieve familiale anamnese daarvan kunnen een hoger risico lopen op pancreatitis tijdens het gebruik van hormonale anticonceptiva.

Hoewel een geringe verhoging van de bloeddruk gerapporteerd is bij veel vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken, is er zelden sprake van een klinisch relevante bloeddrukstijging. Enkel in die zeldzame gevallen is een onmiddellijke stopzetting van het gebruik van COAC gewettigd. Als bij gebruik van een COAC bij een voorafbestaande hypertensie een constant verhoogde bloeddruk of een significante stijging van de bloeddruk niet goed reageert op de bloeddrukverlagende behandeling, moet het COAC worden stopgezet. Eventueel kan het gebruik van COAC worden hervat als de bloeddruk normaal wordt tijdens de bloeddrukverlagende behandeling.

De volgende aandoeningen kunnen optreden of verslechteren tijdens de zwangerschap en bij gebruik van geconbineerde orale anticonceptiva, maar de aanwijzingen voor een verband met het gebruik ervan zijn niet doorslaggevend: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; vorming van

galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; otosclerose gerelateerde gehoordaling.

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

Bij acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kan het nodig zijn het gebruik van COAC's stop te zetten tot de merkers van de leverfunctie weer normaal zijn. Als er opnieuw cholestatische geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase optreedt nadat dit eerder tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtssteroïden is opgetreden, moet men het gebruik van COAC's stopzetten.

Hoewel COAC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en de glucosetolerantie, zijn er geen aanwijzingen dat het behandelingsschema bij diabetespatiënten die COAC's in lage dosering (met < 0,05 mg ethinylestradiol) bevatten, moet worden aangepast. Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden geobserveerd, vooral in het begin van gebruik van COAC's.

Een verergering van een endogene depressie, epilepsie, ziekte van Crohn en colitis ulcerosa is gerapporteerd tijdens gebruik van COAC.

Af en toe kan chloasma optreden, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een neiging tot chloasma moeten blootstelling aan zon en ultraviolette straling vermijden wanneer ze een COAC gebruiken.

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.

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

Medisch onderzoek/consultatie

Voordat met Levesialle Continu 20 wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, op geleide van 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 Levesialle Continu 20 ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

Vrouwen dienen erop te worden gewezen dat orale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde doeltreffendheid

De werkzaamheid van COAC's kan verminderen bijv. als actieve tabletten worden overgeslagen (zie rubriek 4.2), in geval van gastro-intestinale stoornissen tijdens inname van actieve tabletten (zie

rubriek 4.2) of concomiterende medicatie (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

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

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

Bij sommige vrouwen kan het gebeuren dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens het placebo interval. Als het COAC volgens de in rubriek 4.2 beschreven aanwijzingen werd ingenomen, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het COAC echter niet volgens deze aanwijzingen werd ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee keer geen onttrekkingsbloeding optreedt, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van het COAC wordt voortgezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nota: de bijsluiter van de concomiterende geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

Effecten van andere geneesmiddelen op Levesialle Continu 20

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die de microsomale enzymen induceren, wat kan leiden tot een hogere klaring van geslachtshormonen, wat dan weer kan leiden tot een doorbraakbloeding en/of falen van de anticonceptie.

Beleid

Enzyminductie kan al na enkele dagen behandeling worden waargenomen. Doorgaans is de enzyminductie maximaal na enkele weken. Na stopzetting van de medicamenteuze behandeling kan de enzyminductie nog ongeveer 4 weken aanhouden.

Korte termijnbehandeling

Vrouwen die een behandeling met enzyminducerende geneesmiddelen krijgen, moeten naast het COAC tijdelijk een barrièremethode of een andere methode van contraceptie gebruiken. De barrièremethode moet gedurende de hele duur van behandeling met het concomiterende geneesmiddel en gedurende 28 dagen na stopzetting ervan worden gebruikt. Als het geneesmiddel langer wordt ingenomen dan het einde van de actieve tabletten in de verpakking van het COAC, moeten de placebo tabletten worden weggegooid en moet de volgende verpakking van het COAC meteen worden gestart.

Lange termijnbehandeling

Bij vrouwen die een lange termijnbehandeling krijgen met enzyminducerende werkzame stoffen, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale methode van contraceptie aanbevolen.

In de literatuur zijn de volgende interacties gerapporteerd.

Stoffen die de klaring van COAC's verhogen (verminderde werkzaamheid van COAC's door enzyminductie), bijv.:

Rifampicine, rifabutine, barbituraten, anti-epileptica (zoals barbexaclone, carbamazepine, fenytoïne, primidon, oxcarbazepine, topiramaat en felbamaat), griseofulvine, modafinil en sommige proteaseremmers (bijv. ritonavir), kruidengeneesmiddelen met sint-janskruid mogen niet gelijktijdig met Levesialle Continu 20 worden gebruikt, omdat ze de anticonceptieve werkzaamheid van Levesialle Continu 20 kunnen

verminderen. Doorbraakbloedingen en onbedoelde zwangerschappen zijn gemeld. Het enzyminducerende effect kan tot 2 weken na stopzetting van de behandeling met sint-janskruid aanhouden.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van COAC's:

Bij gelijktijdige toediening met COAC's kunnen veel combinaties van hiv/HCV-proteaseremmers (vb indinavir) en niet-nucleoside-reversetranscriptaseremmers 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 concomiterende geneesmiddelen tegen HIV/HCV worden geraadpleegd om mogelijke interacties en de daarmee samenhangende aanbevelingen te identificeren. In geval van twijfel moeten vrouwen die een proteaseremmer of niet-nucleoside-reversetranscriptaseremmers innemen, een aanvullende barrièremethode toepassen.

Stoffen die de klaring van COAC's verlagen (enzymremmers):

- werkzame stoffen die de sulfatering van ethinylestradiol in de maagdarwand remmen, b.v. ascorbinezuur of paracetamol
- atorvastatine (verhoogt de AUC van ethinylestradiol met 20%)

Gelijktijdige toediening van sterke en matige CYP3A4-remmers zoals imidazol-antischimmelmiddelen (bijv. itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, macroliden (bijv. claritromycine, erytromycine, troleandomycine), diltiazem en pompelmoessap kunnen de plasmaconcentraties van oestrogeen of progestageen of van beide verhogen.

Etoricoxib in een dosering van 60 tot 120 mg/dag verhoogde de plasmaconcentratie van ethinylestradiol respectievelijk met een factor 1,4 tot 1,6 wanneer het gelijktijdig werd ingenomen met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevatte.

Verminderde absorptie

Geneesmiddelen die de gastro-intestinale motiliteit verhogen, b.v. metoclopramide, kunnen de absorptie van hormonen verminderen.

Effect van Levesialle Continu 20 op andere geneesmiddelen

Troleandomycine kan het risico op intrahepatische cholestase verhogen bij gelijktijdige toediening van COACs.

Levonorgestrel/ethinylestradiol kunnen met het metabolisme van andere actieve stoffen interfereren.

- door remming van microsomale leverenzymen, wat resulteert in hogere serumconcentraties van werkzame stoffen, zoals diazepam (en sommige andere benzodiazepinen), ciclosporine, theofylline, melatonine, tizanidine en glucocorticoiden.
- door inductie van hepatische glucuronidering, resulterend in lagere serumconcentraties van b.v. clofibrat, morfine, lorazepam (evenals enkele andere benzodiazepinen) en lamotrigine.

In vitro is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP 2C19, CYP 1A1 en CYP 1A2, evenals een op het mechanisme gebaseerde remmer van CYP 3A4/5, CYP 2C8 en CYP 2J2. In klinische studies verhoogde het gebruik van een hormonaal anticonceptivum dat ethinylestradiol bevat niet of slechts zwak de plasmaconcentraties van CYP 3A4-substraten (bijv. midazolam), terwijl de plasmaconcentraties van CYP 1A2-substraten zwak verhoogd (bijv. theofylline) of matig verhoogd (bijv. melatonine tizanidine) zijn.

De behoefte aan insuline of orale antidiabetica kan veranderen als gevolg van een effect op de glucosetolerantie.

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 Levesialle Continu 20 overstappen op een alternatieve vorm van anticonceptie (bijv. progestageen-alleen anticonceptie of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen begint. Levesialle Continu 20 kan weer gestart worden 2 weken na het afronden van de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen.

Laboratoriumtests

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan een invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratoriumbepalingen, o.a. biochemische parameters van de lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmawaarden van (drager)eiwitten, b.v. corticosteroidbindend globuline en lipiden/lipoproteïne fracties, parameters van koolhydraatmetabolisme, en parameters van bloedstolling en fibrinolyse en de serumspiegels van foliumzuur kunnen verlaagd zijn. De aard en omvang zijn mede afhankelijk van de dosering van de gebruikte hormonen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Levesialle Continu 20 is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Als een zwangerschap optreedt tijdens gebruik van Levesialle Continu 20, moet het preparaat onmiddellijk worden stopgezet.

Gegevens van een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen wijzen niet op nadelige effecten van alleen levonorgestrel op de foetus.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Ongewenste hormonale effecten op de ontwikkeling van het urogenitale kanaal kunnen niet volledig worden uitgesloten. Desalniettemin toonden de meeste momenteel beschikbare epidemiologische onderzoeken die relevant zijn voor een onbedoelde blootstelling van de foetus aan progestageen/oestrogeencombinaties geen teratogene of foetotoxische effecten aan.

Bij het hervatten van Levesialle Continu 20 moet rekening worden gehouden met het hogere risico op VTE tijdens de postpartale periode (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

De melkproductie kan worden beïnvloed door COAC's doordat ze de hoeveelheid verlagen en de samenstelling van de moedermelk veranderen.

Tijdens gebruik van COAC's kunnen kleine hoeveelheden van de contraceptieve steroïden en/of hun metaboliëten in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij kinderen die borstvoeding krijgen zijn bijwerkingen zoals geelzucht en zwelling van de borsten gemeld.

Indien mogelijk moeten, totdat de zogende moeder haar kind volledig van de moedermelk heeft gespeend, niet-hormonale anticonceptiemethoden worden gebruikt.

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

Levesialle Continu 20 heeft geen dan wel verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De inname van gecombineerde orale anticonceptiva is in verband gebracht met een verhoogd risico op het volgende:

- arteriële en veneuze trombo-embolische aandoeningen (bijv. veneuze trombose, longembolie,

cerebrovasculaire voorvallen [ischemische en hemorragische beroerte, voorbijgaande ischemische aanval], myocardinfarct)

- goedaardige levertumoren (bijv. focale nodulaire hyperplasie, leveradenoom)
- cervicale intra-epitheliale neoplasmata en cervicaal carcinoom
- mammacarcinoom

Zie paragraaf 4.4 voor meer informatie.

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/10$) gerelateerd aan het gebruik van Levesialle Continu zijn hoofdpijn (waaronder migraine), spotting en intermenstrueel bloeden.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens het gebruik van	Zeerv vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)	Zeerv zelden ($< 1/10.000$)
Infecties en parasitaire aandoeningen		vaginitis, waaronder candidiasis			
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)					hepatocellulaire carcinomen
Immuunsysteemaandoeningen				allergische reacties, angio-oedeem*, ernstige anafylactische/ anafylactoïde reacties met ademhalings- en circulatiesymptomen	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			veranderingen in eetlust (toename of afname), glucose-intolerantie		
Psychische stoornissen		Stemmingswisselingen, waaronder depressie; veranderingen in het libido			
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn (incl. migraine)	nervositeit, licht gevoel in het hoofd, duizeligheid			
Oogaandoeningen				intolerantie voor contactlenzen	
Bloedvataandoeningen				Veneuze tromboembolie (VTE), arteriële tromboembolie (ATE)	

Maagdarmstelselaandoeningen		Misselijkheid, braken buikpijn	Buikkrampen, winderigheid, diarree		
Lever- en galaandoeningen				cholestatische geelzucht	
Huid- en onderhuidaandoeningen		acne	huiduitslag, mogelijk aanhoudende chloasma (melasma), hirsutisme, alopecia, urticaria	erythema nodosum, erythema multiforme	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		gevoelige borsten, pijn in de borsten, afscheiding uit de borsten, dysmenorroe, veranderingen in de menstruatie, veranderingen in de cervicale transformatiezon e en afscheiding uit de baarmoederhals, amenorroe	zwellen van de borst		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		vochtophoping/ oedeem			
Onderzoeken		gewicht verandert (stijging of daling)	stijging van de bloeddruk, veranderingen van de serumlipiden- spiegels, waaronder hypertriglyceride mie	verlaging van de serum- foliumzuurspiegels **	

* Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem veroorzaken of verergeren.

** Serum-foliumzuurspiegels kunnen worden verlaagd door COAC-therapie. In het geval van een zwangerschap die kort na het stoppen met het orale anticonceptivum optreedt, kunnen verlaagde folaatpiegels in het serum klinisch relevant zijn.

Bovendien zijn de volgende ernstige bijwerkingen gemeld bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken, die worden besproken in rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:

- Optische neuritis (kan leiden tot gedeeltelijk of volledig verlies van gezichtsvermogen), veneuze trombose in het netvlies
- Verergering van spataderen
- Pancreatitis met gelijktijdige ernstige hypertriglyceridemie
- Ischemische colitis
- Leverbeschadiging (bijv. hepatitis, leverdisfunctie)
- Galblaasaandoening, inclusief galstenen (COAC's kunnen leiden tot het ontstaan van een

- galblaasaandoening of verergering van een bestaande galblaasaandoening)
- Hemolytisch-uremisch syndroom
 - Herpes gestationis
 - Otosclerose
 - Exacerbatie van systemische lupus erythematosus
 - Verergering van porfyrie
 - Exacerbatie van chorea minor (chorea van Sydenham)
 - Verergering van depressie
 - Chronische inflammatoire darmaandoeningen (ziekte van Crohn en colitis ulcerosa)

Interacties

Doorbraakbloeding en/of falen van de anticonceptie kunnen te wijten zijn aan interacties tussen orale anticonceptiva en andere geneesmiddelen (enzyminducerende geneesmiddelen) (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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL; Website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen gerapporteerd van ernstige bijwerkingen als gevolg van een overdosis. Op grond van de algemene ervaring met gecombineerde orale anticonceptiva zouden de volgende symptomen kunnen optreden: nausea, braken en bij jonge meisjes licht vaginaal bloedverlies. Er bestaat geen antidotum en de verdere behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinatiepreparaten

ATC-code: G03AA07

De anticonceptieve werking van een COAC is gebaseerd op de interactie van verschillende factoren. De belangrijkste van deze factoren zijn de remming van de ovulatie en de veranderingen in het cervixslijm.

Er zijn klinische studies uitgevoerd bij 1.477 vrouwen van 17 tot 49 jaar. De totale Pearl-index die op grond van die studies werd berekend, was 0,84 gebaseerd op 13 behandelingscycli per jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ethinylestradiol

Absorptie

Per os toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piekserumconcentraties van ongeveer 50 pg/ml worden bereikt 1-2 uur na inname van een tablet ethinylestradiol/levonorgestrel. Tijdens de absorptie en het eerstestapagemetabolisme in de lever wordt ethinylestradiol sterk gemetaboliseerd, wat resulteert in een gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 45% (interindividuele variatie ongeveer 20-65%).

Distributie

Ethinylestradiol wordt sterk (voor ongeveer 98%) maar niet-specifiek gebonden aan serumalbumine en verhoogt de serumconcentraties van SHBG. Het ogenschijnlijke distributievolume van ethinylestradiol is 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat een presystemische conjugatie in het dunnedarmslijmvlies en de lever. Ethinylestradiol wordt vooral gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering met vorming van allerhande gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten, die in het serum voorkomen als vrije metabolieten, glucuroniden of sulfaten. Ethinylestradiol is onderhevig aan enterohepatische circulatie.

Eliminatie

De serumspiegels van ethinylestradiol dalen in twee fasen met respectievelijk een halfwaardetijd van ongeveer 1 uur en een van 10-20 uur.

Ethinylestradiol wordt niet in onveranderde vorm uitgescheiden. Zijn metabolieten worden uitgescheiden in een urine-galverhouding van 4/6 en de halfwaardetijd is ongeveer 1 dag.

Steady-state

De serumconcentratie van ethinylestradiol stijgt met ongeveer factor twee bij continu gebruik van ethinylestradiol/levonorgestrel tabletten. Gezien de wisselende halfwaardetijd van de terminale fase van de serumklaring en de dagelijkse toediening wordt de evenwichtstoestand bereikt in ongeveer een week.

LevonorgestrelAbsorptie

Na orale toediening wordt levonorgestrel snel en volledig geabsorbeerd. Pieks serumconcentraties van ongeveer 2,3 ng/ml worden bereikt ongeveer 1,3 uur na inname van een tablet ethinylestradiol/levonorgestrel. De biologische beschikbaarheid is bijna 100%.

Distributie

Levonorgestrel bindt zich aan serumalbumine en sekshormoonbindende globuline (SHBG). Slechts 1,1% van de totale serumconcentratie van het geneesmiddel is aanwezig als vrij steroïd, ongeveer 65% is specifiek gebonden aan SHBG en ongeveer 35% aspecifiek aan albumine. De door ethinylestradiol verwekte stijging van de SHBG-concentratie beïnvloedt de relatieve distributie van levonorgestrel over de verschillende eiwitfracties. Inductie van eiwitbinding verhoogt de aan SHBG gebonden fractie en verlaagt de albuminegebonden fractie. Het ogenschijnlijke distributievolume van levonorgestrel is 129 L na één enkele dosis.

Biotransformatie

Levonorgestrel wordt voornamelijk gemetaboliseerd door reductie van de $\Delta 4$ -3-oxogroep en hydroxylering op de posities 2α , 1β en 16β , gevolgd door conjugatie. De meerderheid van de metabolieten die in het bloed circuleren zijn sulfaten van 3α , 5β -tetrahydrolevonorgestrel, terwijl de eliminatie voornamelijk plaatsvindt in de vorm van glucuroniden.

Een deel van het onveranderde levonorgestrel circuleert ook als 17β -sulfaat. Metabole klaring kan onderhevig zijn aan verschillende interindividuele variaties, en dit kan gedeeltelijk de grote variaties verklaren die worden waargenomen in levonorgestrelconcentraties bij gebruikers.

Eliminatie

De levonorgestrelspiegels in het serum dalen in twee fasen. De terminale fase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 25 uur. Levonorgestrel en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de urine (40% tot 68%) en ongeveer 16% tot 48% wordt uitgescheiden in de feces.

Steady-state

Tijdens continu gebruik van ethinylestradiol/levonorgestrel tabletten stijgen de serumspiegels van levonorgestrel met ongeveer factor drie en wordt een evenwichtstoestand bereikt tijdens de tweede helft van de behandelingscyclus. De farmacokinetiek van levonorgestrel wordt beïnvloed door de

SHBG-spiegel in het serum, die stijgt met factor 1,5 tot 1,6 tijdens gebruik van oestradiol. De klaring uit serum en het distributievolumen verminderen dan ook licht in evenwichtstoestand (0,7 ml/min./kg en ongeveer 100 L).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het toxiciteitsprofiel van ethinylestradiol en levonorgestrel is algemeen bekend. Vanwege de uitgesproken verschillen in species hebben resultaten van dierexperimenteel onderzoek met oestrogenen slechts een beperkte voorspellende waarde voor toediening bij mensen.

Bij proefdieren heeft ethinylestradiol al bij een relatief lage dosering een embryoletale werking laten zien. Misvormingen van het urogenitale kanaal en feminisering van mannelijke foetussen zijn waargenomen. Levonorgestrel heeft bij dierexperimenten een embryododelijk effect aangetoond en, bij hoge doses, een viriliserend effect op vrouwelijke foetussen.

Reproductieve toxiciteitsstudies bij ratten, muizen en konijnen leverden geen bewijs op voor een teratogeen effect.

Preklinische gegevens voor ethinylestradiol en levonorgestrel (algemene toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en toxiciteit voor reproductie) hebben geen andere effecten getoond dan deze die kunnen verklaard worden op basis van het gekende hormonaal profiel van ethinylestradiol en levonorgestrel.

Men dient echter voor ogen te houden dat geslachtssteroiden de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

Evaluatie van het risico voor het milieu

Studies die het risico voor milieu hebben geëvalueerd, hebben aangetoond dat levonorgestrel en ethinylestradiol reproductieve effecten hebben en een risico kunnen inhouden voor een waterige omgeving (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Actieve tabletten (roze tabletten)

Lactose
 Povidon K-30 (E1201)
 Magnesiumstearaat (E470b)
 Coatingsysteem roze:
 Polyvinylalcohol-gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)
 Talk (E553b)
 Titaandioxide (E171)
 Macrogol 3350
 Allurarood AC aluminiumlak (E129)
 Sojalecithine (E322)
 Rood ijzeroxide (E172)
 Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

Placebotabletten (witte tabletten)

Lactose
 Povidon K-30 (E1201)
 Magnesiumstearaat (E470b)
 Coatingsysteem wit:

Polyvinylalcohol- gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het product is te verkrijgen in dozen met 1 x 28 tabletten, 3 x 28 tabletten, 6 x 28 tabletten en 13 x 28 tabletten. Blisterverpakking(en) van lichte doorschijnende PVC-PVDC-aluminiumfilm.
Elke blisterverpakking bevat 21 actieve tabletten (roze) en 7 placebotabletten (wit).
Geen kalenderblisterverpakkingen.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Levonorgestrel en ethinylestradiol kunnen een risico voor het milieu geven (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Duitsland

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

BE515893

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13/09/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 06/2023
Datum van goedkeuring: 06/2023