

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lumivela Continu 30 0,150 mg/0,030 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

21 witte filmomhulde tabletten (werkzame tabletten):

Elke filmomhulde tablet bevat:

Desogestrel 150 microgram

Ethinylestradiol 30 microgram

Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat 55 mg en sojaolie (maximum 0,026 mg).

7 groene placebotabletten (niet werkzame filmomhulde tabletten):

De tablet bevat geen werkzame stoffen.

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat 55 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet voor oraal gebruik.

Werkzame tabletten: witte, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van 5,00 mm. Elke tablet is aan de ene kant met "C" en aan de andere kant met "7" gemarkeerd.

Placebotabletten: groene, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van 5,00 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie.

Bij de beslissing om Lumivela Continu voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze tromboembolie (VTE) en met hoe het risico op VTE met Lumivela Continu zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Hoe Lumivela Continu innemen?

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de blisterverpakking is aangegeven. De tabletten moeten continu worden ingenomen. Er wordt 28 dagen na elkaar elke dag 1 tablet ingenomen. Elke volgende verpakking wordt gestart op de dag na de laatste tablet van de vorige verpakking. De bloeding begint meestal 2-3 dagen na het starten van de placebotabletten (in de laatste rij van de blisterverpakking). Het kan gebeuren dat de bloeding nog niet gestopt is voor de volgende verpakking wordt gestart.

Hoe beginnen met Lumivela Continu?

Geen voorafgaand gebruik van een hormonaal anticonceptivum (in de afgelopen maand)

Bij voorkeur wordt de eerste tablet op de eerste dag van de natuurlijke cyclus ingenomen (d.i. op de eerste dag van de menstruatie). Het is ook mogelijk om op de tweede tot vijfde dag te beginnen, maar in dat geval moet gedurende de eerste 7 dagen van de tabletinname aanvullend een barrièremiddel gebruikt worden.

Overstappen van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum (gecombineerd oraal anticonceptivum (COAC), vaginale ring of transdermale pleister)

De vrouw moet bij voorkeur met Lumivela Continu beginnen op de dag na inname van de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die het werkzame bestanddeel bevat) van het voorafgaande COAC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode (of na de laatste placebotablet) van het voorafgaande COAC.

Wanneer een gecombineerd anticonceptivum in de vorm van een vaginale ring of transdermale pleister is gebruikt, moet bij voorkeur met Lumivela Continu worden begonnen op de dag van verwijdering, maar uiterlijk op de dag dat de nieuwe ring of pleister geplaatst had moeten worden. In geen geval mag de hormoonvrije periode van haar vorige methode verlengd worden tot voorbij de aanbevolen duur.

Indien de vrouw haar vorige gecombineerde hormonale anticonceptiemethode gedurende de voorafgaande 7 dagen consequent en correct heeft toegepast en het redelijkerwijs zeker is dat zij niet zwanger is, mag ze bovendien op iedere dag van de cyclus van haar vorige gecombineerde hormonale anticonceptiemethode overschakelen op Lumivela Continu.

Het is mogelijk dat niet alle beschreven anticonceptiemethoden (vaginale ring, transdermale pleister) gecommercialiseerd worden in alle EU-landen.

Overstappen van een methode met uitsluitend progestageen (minipil, injectiepreparaat, implantaat) of van een progestageen afgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw mag overschakelen van de minipil wanneer zij wil (van een implantaat of IUS op de dag van verwijdering, en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar in al deze gevallen is het aan te bevelen tijdens de eerste 7 dagen waarop tabletten worden ingenomen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

Na abortus in het 1^e trimester

De vrouw mag onmiddellijk beginnen; in dit geval hoeven geen aanvullende anticonceptie maatregelen te worden genomen.

Post partum gebruik of na abortus in het tweede trimester

Men dient de vrouw te adviseren te beginnen op dag 21-28 na een bevalling of abortus in het 2^e trimester. Wanneer zij later begint, dient men haar te adviseren gedurende de eerste 7 dagen van het innemen van tabletten gelijktijdig een barrièremethode toe te passen. Wanneer zij al gemeenschap heeft gehad, dient zwangerschap te worden uitgesloten of dient zij te wachten tot haar eerste menstruele bloeding vóór zij begint met het innemen van het COAC.

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.

Wat te doen na het missen van tabletten?

De laatste 7 tabletten van de verpakking zijn placebotabletten. Als de vrouw één van die tabletten vergeet in te nemen, zal dat geen invloed hebben op het effect van Lumivela Continu. De gemiste tablet moet worden weggegooid om te vermijden dat de placeboperiode per ongeluk zou worden verlengd.

Het volgende advies betreft enkel het overslaan van werkzame tabletten (de tabletten in rij 1,2 en 3 van de bisterverpakking):

Wanneer de vrouw gedurende **minder dan 12 uur** een tablet gemist heeft, is de anticonceptiebescherming niet verminderd. De vrouw dient de gepiste tablet in te nemen zodra zij eraan denkt en de resterende tabletten worden zoals gewoonlijk ingenomen.

Wanneer de vrouw gedurende **meer dan 12 uur** een tablet gemist heeft, kan de anticonceptiebescherming zijn verminderd. Bij vergeten tabletten dient men de volgende twee basisregels te overwegen.

1. het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 opeenvolgende dagen worden onderbroken.
2. 7 dagen ononderbroken tabletinname is noodzakelijk om een adequate onderdrukking van

hypothalamus-hypofyse-ovaria-as te bereiken.

Daarom kunnen in de dagelijkse praktijk het volgende adviezen worden gegeven:

- **Week 1**

De vrouw moet de laatste gemiste tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Vervolgens dient zij de tabletten op de gebruikelijke tijd van de dag in te nemen. Gedurende de volgende 7 dagen dient zij tegelijkertijd een barrièremethode (zoals een condoom) toe te passen. Wanneer gedurende de voorgaande 7 dagen gemeenschap heeft plaatsgevonden, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap. Hoe meer tabletten zijn gemiste en hoe dichter bij de normale placeboperiode, hoe hoger het risico op een zwangerschap.

- **Week 2**

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Vervolgens dient zij de werkzame tabletten op de gebruikelijke tijd van de dag in te nemen. Op voorwaarde dat de tabletten op correcte wijze gedurende de 7 dagen vóór de vergeten tablet zijn ingenomen, is het niet noodzakelijk verdere anticonceptiemaatregelen te nemen. Wanneer dit echter niet het geval is, of wanneer meer dan 1 tablet is vergeten, dient men de vrouw te adviseren gedurende 7 dagen een andere anticonceptiemethode toe te passen.

- **Week 3**

Het risico van een verminderde betrouwbaarheid is groot door de naderende periode van inname van 7 placebotabletten. Door het aanpassen van het tablet innameschema kan echter worden voorkomen dat de anticonceptieve betrouwbaarheid daadwerkelijk vermindert. Bij het opvolgen van een van de volgende twee adviezen is dan ook geen aanvullende anticonceptie nodig mits de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste gemiste tablet allemaal correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet zij het eerste van de hierna gegeven twee adviezen volgen en bovendien gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullende voorzorgsmaatregelen nemen.

1. De vrouw moet de laatste gemiste tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Vervolgens dient zij de werkzame tabletten op de gebruikelijke tijd van de dag in te nemen tot deze allemaal op zijn. De 7 placebotabletten (tabletten in de 4^{de} rij) worden weggegooid. De volgende blisterverpakking dient onmiddellijk begonnen te worden. Het is niet erg waarschijnlijk dat de vrouw haar menstruele bloeding zal krijgen voor de werkzame tabletten uit de tweede blisterverpakking op zijn, maar zij kan spotting of doorbraakbloeding ondervinden op de dagen waarop zij de witte tabletten inneemt.
2. Men kan de vrouw ook adviseren te stoppen met het innemen van de werkzame witte tabletten uit de huidige blisterverpakking. In dat geval dient ze de tabletten uit de laatste rij (placebotabletten) voor maximaal 7 dagen in te nemen, inclusief de dagen waarop ze vergat tabletten in te nemen en vervolgens door te gaan met de volgende verpakking.

Wanneer de vrouw tabletten heeft gemist en daarna geen menstruele bloeding krijgt gedurende de eerste normale placeboperiode, dient men de mogelijkheid van zwangerschap te overwegen.

Wat te doen bij maagdarfstoornissen?

In geval van ernstige maagdarfstoornissen (bijvoorbeeld braken of diarree) is er kans op onvolledige absorptie en moeten aanvullende anticonceptieve maatregelen worden genomen. Als een pilgebruikster binnen 3-4 uur na de inname van een werkzame tablet moet braken, geldt het advies voor het vergeten van tabletten dat hierboven in rubriek 'Wat te doen na het missen van tabletten' is gegeven. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de benodigde extra tablet(ten) uit een andere blisterverpakking nemen.

De maandelijkse bloeding uitstellen of blijvend naar een andere dag verplaatsen

Uitstellen van de maandelijkse bloeding is geen indicatie voor het product. Indien de maandelijkse bloeding in uitzonderlijke gevallen toch dient uitgesteld te worden, dient de vrouw zonder een placeboperiode (dit wil zeggen zonder inname van de placebotabletten) door te gaan met de werkzame tabletten uit een nieuwe blisterverpakking Lumivela Continu. De maandelijkse bloeding kan zolang als gewenst is worden uitgesteld, maar niet langer dan tot het einde van de werkzame tabletten van de tweede

blisterverpakking. Gedurende de verlenging kan doorbraakbloeding of spotting optreden. Na de gebruikelijke placeboperiode van 7 dagen wordt de reguliere inname van Lumivela Continu hervat.

Om haar menstruatie te verschuiven naar een andere dag van de week dan waaraan de vrouw gewend is met haar huidige schema, kan men haar adviseren haar komende placeboperiode met zoveel dagen in te korten als zij wil. Hoe korter het interval, hoe groter het risico dat zij geen onttrekkingsbloeding zal hebben en tijdens de volgende verpakking doorbraakbloeding en spotting zal ondervinden (net als bij het uitstellen van een menstruatie).

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens gebruik van het COAC, dan moet het gebruik hiervan onmiddellijk worden gestaakt.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [LE])
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie (waaronder factor V-Leiden), antitrombine III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
 - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
 - Een hoog risico 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 attack*, 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
- Bestaande of eerder doorgemaakte pancreatitis geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie.
- Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet normaal zijn geworden.
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van levertumoren (goedaardig of kwaadaardig)..
- Aanwezigheid of vermoeden van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de mammae).
- Endometriumhyperplasie.
- Niet-geïdiagnosticeerde vaginale bloeding.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Allergie aan pindanoten en soja
- Lumivela Continu is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie 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 Lumivela Continu 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 Lumivela Continu moet worden gestaakt.

In geval van vermoedelijke of bevestigde VTE of ATE moet het gebruik van CHC worden gestaakt. In het geval dat met de antistollingstherapie wordt begonnen, dient adequate alternatieve anticonceptie te worden gestart vanwege de teratogeniciteit van de therapie met antistollingsmiddelen (coumarines).

Bloedsomloopstoornissen

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. Andere producten, zoals Lumivela Continu, kunnen tot twee keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico van VTE mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Lumivela Continu, 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 schatting² zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een desogestrel bevattend gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6³ vrouwen die een levonorgestrel bevattend gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

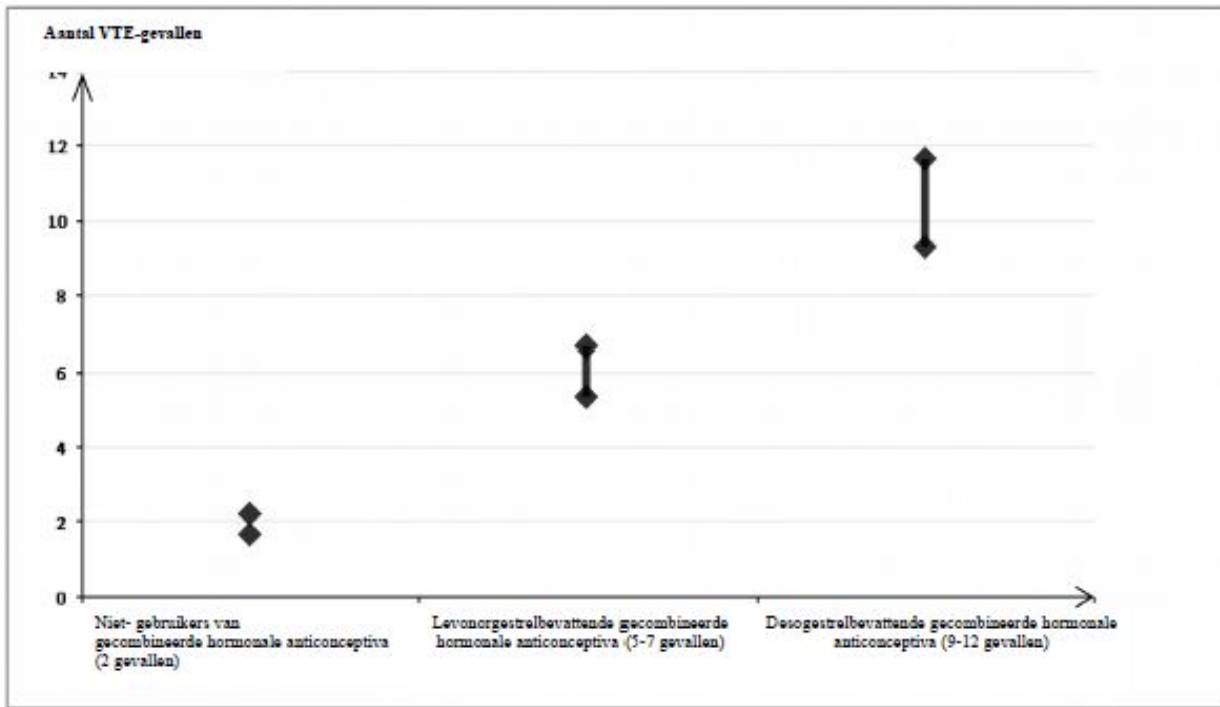
In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

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

Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar

² Deze incidenties werden geschat op basis van alle epidemiologische onderzoeksgegevens samen, met gebruik van relatieve risico's voor de verschillende producten, vergeleken met levonorgestrel bevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva.

³ Middelste punt van het bereik ('mid-point of range') van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor levonorgestrel bevattende 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).

Lumivela Continù 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.	Antitrombose behandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Lumivela Continù 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).

Lumivela Continu 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

- Epidemiologisch onderzoek wijst erop dat langdurig gebruik (> 5 jaar) van orale anticonceptie een risicofactor vertoont voor de ontwikkeling van baarmoederhalskanker bij vrouwen die geïnfecteerd zijn met humaan papillomavirus (HPV). Er is echter nog geen zekerheid omtrent de mate waarin deze bevinding beïnvloed wordt door andere effecten (bv. verschillen in aantal geslachtspartners of in het gebruik van een barrièremethode).
- Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft laten zien dat bij vrouwen die een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd. Het verhoogd risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het beëindigen van het gecombineerd oraal anticonceptiva-gebruik. Omdat borstkanker zelden

voorkomt bij vrouwen onder de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben, klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Deze studies verschaffen geen bewijs voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij COAC-gebruiksters, van de biologische effecten van COAC's, of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een COAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een gecombineerd hormonaal anticonceptivum 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 gecombineerde orale anticonceptiva.
- Hoewel een geringe verhoging van de bloeddruk gerapporteerd is bij veel vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva gebruiken, is er zelden sprake van een klinisch relevante bloeddrukstijging. Een definitieve relatie tussen het gebruik van COAC 's en klinische hypertensie is niet aangetoond. Als er echter een aanhoudende klinisch significante hypertensie optreedt tijdens het gebruik van een COAC, is het verstandig voor de arts om het COAC te stoppen en de hypertensie te behandelen. Waar dat passend wordt geacht, kan het gebruik van het COAC worden hervat als met antihypertensieve therapie normale bloeddrukwaarden kunnen worden bereikt.
- Over de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva: aan cholestase gerelateerde geelzucht en/of pruritus; galsteenvorming; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het gebruik van een COAC noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en/of pruritus gelinkt aan cholestase optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of vroeger gebruik van geslachtshormonen, dient het gebruik van een COAC te worden gestaakt.
- Hoewel COAC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt bij diabetespatiënten die COAC's (met minder dan $0,05\text{ mg}$ ethinylestradiol) gebruiken. Echter, vrouwen met diabetes moeten tijdens het gebruik van een COAC onder zorgvuldige controle blijven.
- De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn in verband gebracht met gecombineerd oraal anticonceptiegebruik.
- 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.

- Elke witte tablet van dit geneesmiddel bevat 55 mg lactose per tablet, elke groene tablet bevat 55 mg. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Bij het bepalen van de anticonceptiemethode(n) moet met bovenstaande informatie rekening worden gehouden.

Medisch onderzoek/consultatie

Voordat met Lumivela Continu 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 Lumivela Continu ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

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

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

Verminderde doeltreffendheid

De werkzaamheid van COAC's kan verminderen bijv. als tabletten worden gemist (zie rubriek 4.2 "Wat te doen na het missen van tabletten?"), in geval van gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2 "Wat te doen bij maagdarmstoornissen?) of bij het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van ethinylestradiol en/of etonogestrel, de actieve metaboliet van desogestrel, verlagen (zie rubriek 4.5).

Kruidenbereidingen die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, mogen niet gelijktijdig met Lumivela Continu worden gebruikt wegens het risico op verlaagde plasmaconcentraties en verminderde klinische effecten van Lumivela Continu (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

Bij alle gecombineerde hormonale anticonceptiva kan onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van gebruik. Daarom is een evaluatie van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Als onregelmatige bloedingen langer aanhouden of optreden na eerdere regelmatige cycli, moet rekening gehouden worden met niet-hormonale oorzaken en zijn adequate diagnostische maatregelen geïndiceerd om maligniteit of zwangerschap uit te sluiten. Dit kan ook curettage betekenen.

Bij sommige vrouwen kan het gebeuren dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de placeboperiode. 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

Interacties

Nota: de bijsluiter van gelijktijdig gebruikte medicatiemoet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

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

Effecten van andere geneesmiddelen op Lumivela Continu

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen of kruidenproducten die microsomale enzymen in het bijzonder de cytochroom P450-enzymen (CYP) induceren, wat kan leiden tot een hogere klaring van geslachtshormonen en tot doorbraakbloedingen 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 het geneesmiddel kan de enzyminductie nog ongeveer 4 weken aanhouden.

Korte termijnbehandeling

Vrouwen die behandeling krijgen met enzyminducerende geneesmiddelen of kruidenproducten moeten tijdelijk een barrièremethode of andere anticonceptiemethode gebruiken naast het COAC. De barrièremethode moet worden gebruikt tijdens de hele duur van behandeling met het concomitante geneesmiddel en gedurende 28 dagen na stopzetting ervan.

Als de behandeling met het geneesmiddel langer duurt dan de periode waarvoor er werkzame tabletten zitten in de COC-verpakking, moeten de placebotabletten weggegooid worden en moet een nieuwe blisterverpakking onmiddellijk gestart worden.

Lange termijnbehandeling

Bij vrouwen die een langetermijnbehandeling krijgen met enzyminducerende geneesmiddelen is een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode die niet wordt beïnvloed door enzyminducerende geneesmiddelen aanbevolen.

De volgende interacties zijn bekend in de literatuur:

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

Fenytoïne, fenobarbital, primidon, bosentan, carbamazepine, rifampicine, bepaalde hiv proteaseinhibitoren (bijv. ritonavir), niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers (bv. efavirenz, nevirapine) en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat, rifabutine en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van Lumivela Continu:

Heel wat combinaties van hiv-proteaseremmers (bv. nelfinavir) en niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers (bv. nevirapine), een/of combinaties met medicatie voor het Hepatitis C virus (HCV) (bv. boceprevir, telaprevir), kunnen bij gelijktijdige toediening met hormonale anticonceptiva leiden tot een verhoging of verlaging van de plasmaconcentraties van progestagenen, waaronder ook etonogestrel of oestrogenen. Het netto-effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn. . Daarom moet de bijsluiter van gelijktijdige HIV/HCV-medicatie geraadpleegd worden 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-nucleosidereversetranscriptaseremmers een aanvullende barrièrecontraceptie toepassen.

Stoffen die de klaring van Lumivela Continu verminderen (enzymremmers)

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is nog niet gekend. Gelijktijdig gebruik van sterke (bv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine) of matige (bv. fluconazol, diltiazem, erytromycine) CYP3A4-remmers kan de serumconcentraties van oestrogenen of progestagenen, waaronder etonogestrel, verhogen.

Er is aangetoond dat dosissen van etoricoxib van 60 tot 120 mg/dag de plasmaconcentraties van ethinylestradiol respectievelijk 1,4 tot 1,6 maal verhogen, bij gelijktijdig gebruik met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevat.

Effect van Lumivela Continu op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Als gevolg daarvan kunnen de plasma- en weefselconcentraties ofwel verhogen (bv. ciclosporine) of verlagen (bv. lamotrigine).

Klinische gegevens suggereren dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt met als gevolg een lichte (bv. theofylline) of matige (bv. tizanidine) verhoging van de plasmaconcentraties van deze middelen.

Laboratoriumtests

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan een invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratoriumbepalingen waaronder biochemische parameters van de lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmawaarden van (drager)eiwitten, b.v. corticosteroïdbindend globuline en lipiden/lipoproteïne fracties, koolhydraatmetabolismeparameters, en bloedstollings- en fibrinolyseparameters. Veranderingen blijven gewoonlijk binnen het normale laboratoriumbereik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van Lumivela Continu is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Wanneer zwangerschap optreedt tijdens gebruik van Lumivela Continu, moet de inname ervan onmiddellijk worden stopgezet. De meeste epidemiologische studies hebben geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen vastgesteld bij kinderen van moeders die gecombineerde orale anticonceptiva hadden gebruikt voor de zwangerschap, en geen teratogeen effect bij inname van gecombineerde orale anticonceptiva in het begin van de zwangerschap. Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Lumivela Continu hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

De melkproductie kan worden beïnvloed door gecombineerde orale anticonceptiva doordat ze de hoeveelheid verlagen en de samenstelling van de moedermelk veranderen. Het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva mag dus in zijn algemeenheid niet worden aanbevolen tot de moeder die borstvoeding geeft, haar kind volledig heeft gespeend. Tijdens gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva kunnen kleine hoeveelheden van de contraceptieve steroïden en/of hun metaboliëten in de moedermelk worden uitgescheiden maar er is geen aanwijzing dat dit een nadelige invloed heeft op de gezondheid van het kind.

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

Er zijn geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Zoals bij alle COAC's, kunnen wijzigingen in het bloedingspatroon optreden, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Dit kan in de vorm van een gewijzigde frequentie (uitblijven, lager, hoger of continu), intensiteit (lager of hoger) of duur van de bloeding.

Mogelijk gerelateerde ongewenste effecten die zijn gerapporteerd bij gebruikers van Lumivela Continu of COAC-gebruikers in het algemeen worden weergegeven in onderstaande tabel¹. Alle bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeemorgaanklasse en frequentie: vaak ($\geq 1/100$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($< 1/1000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet ingeschat worden).

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid	verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		vochtretentie		
Psychische stoornissen	zwaarmoedige stemming, stemming veranderd	verminderd libido	verhoogd libido	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	migraine		
Oogaandoeningen			contactlensintolerantie	
Bloedvataandoeningen			veneuze tromboembolie (VTE) arteriële tromboembolie (ATE)	
Maagdarmsstelselaandoeningen	misselijkheid abdominale pijn	braken diarree		
Huid- en onderhuidaandoeningen		rash urticaria	erythema nodosum erythema multiforme	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	gevoelige borsten, pijnlijke borsten	borstvergroting	vaginale afscheiding borstvlod	
Onderzoeken	verhoogd gewicht		verlaagd gewicht	

¹ De meest geschikte MedRA-term voor het beschrijven van een bepaalde bijwerking wordt vermeld. Synoniemen of gerelateerde aandoeningen worden niet vermeld, maar er dient wel rekening mee te worden gehouden.

Een aantal ongewenste effecten die gerapporteerd zijn bij combinatie-OAC-gebruikers zijn gedetailleerd beschreven in rubriek 4.4. Dit zijn onder andere: hypertensie, hormoonafhankelijke tumoren (bijvoorbeeld

lever- of mammaetumoren) en chloasma.

Interacties

Doorbraakbloeding en/of falen van de anticonceptie kunnen het gevolg zijn van interacties tussen andere geneesmiddelen (enzyminductoren) met orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen van ernstige, schadelijke effecten na overdosering gerapporteerd. Symptomen die in dit geval kunnen optreden zijn: misselijkheid, braken en, bij jonge meisjes, lichte vaginale bloeding. Er zijn geen antidota en verdere behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinatiepreparaten

ATC-code: G03A A09.

Het anticonceptief effect van CHC's berust op de interactie van verschillende factoren, waarvan als belangrijkste de ovulatierepressie en de veranderingen van het cervixsecret moeten beschouwd worden. Naast de bescherming tegen zwangerschap hebben CHC's verschillende positieve eigenschappen, die naast de negatieve eigenschappen (zie rubrieken 4.4 en 4.8), nuttig kunnen zijn bij de beslissing aangaande de methode van geboorteregeling. De cyclus is regelmatig, de menstruatie is vaak minder pijnlijk en de bloeding is minder hevig. Dit laatste kan resulteren in een afname van het optreden van ijzerdeficiëntie. Daarnaast is aangetoond dat hooggedoseerde gecombineerde hormonale anticonceptiva (50 microgram ethinylestradiol) het risico op fibrocystische borsttumoren, eierstokcysten, bekkenontsteking, buitenbaarmoederlijke zwangerschap en endometrium- en eierstokkanker verminderen. Of dit ook het geval is voor laaggedoseerde gecombineerde hormonale anticonceptiva is nog niet bevestigd.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen klinische gegevens over de werkzaamheid en veiligheid beschikbaar voor jongeren onder de 18 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Desogestrel

Absorptie

Na orale toediening van Lumivela, wordt desogestrel (DSG) snel geabsorbeerd en omgezet in etonogestrel. Pieks serumconcentraties van ongeveer 2 ng/ml worden ongeveer 1,5 uur na inname van een eenmalige dosis bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van etonogestrel is 62-81%.

Distributie

Etonogestrel wordt gebonden aan serumalbumine en aan sexhormoonbindend globuline (SHBG). Slechts 2-4% van de totale serumconcentraties zijn aanwezig als vrij steroïd, 40-70% worden specifiek gebonden aan SHBG. De door ethinylestradiol veroorzaakte toename in SHBG beïnvloedt de distributie over de serumeiwitten en veroorzaakt een toename van de aan SHBG-gebonden fractie en een afname van de aan albumine gebonden fractie. Het distributievolume van etonogestrel is 1,5 l/kg.

Biotransformatie

Etonorgestrel wordt volledig gemetaboliseerd langs de voor het metabolisme van steroïden bekende wegen. De klaringssnelheid uit het serum bedraagt ongeveer 2 ml/min/kg. Men heeft geen interactie gevonden met het gelijktijdig toegediend ethinylestradiol.

Eliminatie

De serumspiegels van etonogestrel nemen af in twee fasen. De terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 30 uur. Desogestrel en zijn metabolieten worden uitgescheiden in een urinaire/biliaire verhouding van ongeveer 6:4.

Steady-state

De farmacokinetiek van etonogestrel wordt beïnvloed door de SHBG-spiegels die door ethinylestradiol met een factor 3 toenemen. Na dagelijks toedienen per os nemen de serumspiegels van etonogestrel toe met een factor 2-3 en bereiken een evenwichtsconcentratie (steady-state) tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus.

Ethinylestradiol*Absorptie*

Per os toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piekserumconcentraties van ongeveer 80 pg/ml worden bereikt binnen de 1-2 uur na inname van 1 dosis. De absolute biologische beschikbaarheid als gevolg van een presystemische conjugatie en een first-pass metabolisme bedraagt ongeveer 60%.

Distributie

Ethinylestradiol wordt sterk maar niet specifiek gebonden aan serumalbumine (ongeveer 98,5%) en veroorzaakt een toename van de serumconcentraties van SHBG. Men heeft een schijnbaar distributievolume van ongeveer 5 l/kg bepaald.

Biotransformatie

Ethinylestradiol is onderhevig aan presystemische conjugatie, zowel in de mucosa van de dunne darm als in de lever. Ethinylestradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, maar er wordt een grote verscheidenheid van gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd en deze zijn aanwezig als vrije metabolieten en als conjugaten met glucuronides en sulfaat. De metabole klaringssnelheid bedraagt ongeveer 5 ml/min/kg.

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

Eliminatie

De ethinylestradiol serumspiegels nemen af in 2 dispositiefasen; de terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Onveranderd ethinylestradiol wordt niet uitgescheiden; de ethinylestradiolmetabolieten worden uitgescheiden in een urinaire/biliaire verhouding van 4:6. De halfwaardetijd van de metabolietuitscheiding bedraagt ongeveer 1 dag.

Steady-state

De evenwichtsconcentratie wordt bereikt na 3-4 dagen wanneer de serumspiegels van ethinylestradiol 30-40% hoger liggen in vergelijking tot de enkelvoudige dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische studies met ethinylestradiol en desogestrel laten geen bijzonder risico voor de mens zien wanneer COAC's volgens de instructies worden gebruikt. Deze conclusie is gebaseerd op conventionele toxiciteitstudies met herhaalde dosering, genotoxiciteitstudies, carcinogeniteitstudies en reproductietoxiciteitstudies. Echter, men dient er rekening mee te houden dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoon-afhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Werkzame filmtabletten (witte tabletten)

- **Tabletkern**
 - Lactosemonohydraat
 - Maiszetmeel
 - Povidon K-30 (E1201)
 - RRR-alpha-tocoferol (E307)
 - Sojaolie
 - Gehydrateerd colloïdaal silica (E551)
 - Watervrij colloïdaal silica (E551)
 - Stearinezuur (E570)
- **Filmomhulling** Hypromellose 2910 (E464)
 - Triacetine (E1518)
 - Polysorbaat 80
 - Titaandioxide (E171)

Placebofilmtabletten (groene tabletten)

- **Tabletkern**
 - Lactosemonohydraat
 - Maiszetmeel
 - Povidon K-30 (E1201)
 - Watervrij colloïdaal silica (E551)
 - Magnesiumstearaat (E572)
- **Filmomhulling**
 - Hypromellose 2910 (E464)
 - Triacetine (E1518)
 - Polysorbaat 80
 - Titaandioxide (E171)
 - FD & C blue 2 aluminium lak (E132)
 - Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking(en) bestaande uit een doordrukbaar aluminiumfolie en een heldere tot licht opake PVC-PVDC-film.

1 x 21+7 filmomhulde tabletten (21 werkzame en 7 placebotabletten)

3 x 21+7 filmomhulde tabletten (21 werkzame en 7 placebotabletten)

6 x 21+7 filmomhulde tabletten (21 werkzame en 7 placebotabletten)

13 x 21+7 filmomhulde tabletten (21 werkzame en 7 placebotabletten)

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

BE532542

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 juli 2018

Datum van laatste verlenging: 13 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2024

Datum van goedkeuring: 01/2025