

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Asterluna Continu 30 0,15 mg / 0,03 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

21 gele filmomhulde tabletten (actieve tabletten)

0,15 mg levonorgestrel en 0,03 mg ethinylestradiol.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 84,32 mg lactosemonohydraat.

7 witte placebo (inactieve) filmomhulde tabletten

De tablet bevat geen actief bestanddeel.

Hulpstof 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 (tablet).

Actieve tablet: gele, ronde tablet met een diameter van 6 mm en een dikte van minder dan ongeveer 4 mm.

Placebo tablet: witte, ronde tablet met een diameter van 6 mm en een dikte van ongeveer 3 tot 4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Asterluna Continu 30 voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van elke individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE met Asterluna Continu 30 zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHAC) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Dosering

Hoe wordt Asterluna Continu 30 ingenomen?

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. Eén tablet per dag zal 28 dagen na elkaar worden ingenomen.

Elke nieuwe blisterverpakking wordt gestart na het interval van 7 dagen inname van placebotabletten. Gedurende dit interval zal de dervingsbloeding gewoonlijk beginnen. De bloeding begint gewoonlijk 2 of 3 dagen na de laatste actieve tablet en is niet altijd voorbij vooraleer met de volgende blisterverpakking wordt begonnen.

Hoe beginnen met Asterluna Continu 30?

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

De eerste tablet dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus van de vrouw te worden ingenomen (dit is op de eerste dag van haar menstruatie).

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

De vrouw dient bij voorkeur te starten met Asterluna Continu 30 op de dag na inname van de laatste actieve tablet (de laatste tablet met actieve bestanddelen) van haar voorafgaand COAC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode of de laatste hormoonvrije tablet van het vorige oraal gecombineerd anticonceptivum. Indien een ring voor vaginaal gebruik of een pleister voor transdermaal gebruik werd gebruikt, dient de vrouw bij voorkeur te beginnen met Asterluna Continu 30 op de dag van verwijdering, maar niet later dan op de dag waarop de volgende ring of pleister zou moeten worden geplaatst.

□ Overschakelen van een methode met alleen progesteron (pil met alleen progesteron, injectiepreparaat, implantaat) of van een intra-uterien afleveringsstelsel met progesteron (IUS):

De vrouw mag overschakelen van haar pil met alleen progesteron naar Asterluna Continu 30 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 een bevalling of na een abortus in het tweede trimester:

Vrouwen dienen geadviseerd te worden te starten op dag 21 tot 28 na de bevalling of abortus in het tweede trimester. Als een vrouw later begint, dan moet men haar aanraden om tijdens de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Als de vrouw reeds geslachtsgemeenschap heeft gehad, dan moet eerst een eventuele zwangerschap worden uitgesloten of moet de vrouw haar volgende menstruatie afwachten vooraleer met het COAC te starten.

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.

Wat te doen na het vergeten van tabletten?

Gemiste tabletten van de laatste rij van de blister zijn de placebotabletten en deze kunnen dus buiten beschouwing worden gelaten. Ze moeten echter worden weggegooid om te voorkomen dat per ongeluk de placebofase verlengd wordt.

Het volgende advies heeft alleen betrekking op gemiste werkzame tabletten (tabletten in rijen 1-3 van de blisterverpakking):

Als de gebruikster **minder dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, is de anticonceptieve werking niet verminderd. De vrouw moet de tablet innemen zodra zij eraan denkt, en de resterende tabletten op het gebruikelijke tijdstip innemen.

Als zij **meer dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, dan kan de anticonceptieve werking verminderd zijn. Voor het beleid bij vergeten tabletten kunnen de volgende twee basisregels als leidraad dienen:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 dagen onderbroken worden.
2. Een minimum van 7 dagen ononderbroken tabletinname is noodzakelijk om een adequate onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovaria-as te bereiken.

Bijgevolg geldt in de dagelijkse praktijk volgend advies:

□ Week 1

De gebruikster dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra ze er aan denkt, ook al zou dit betekenen dat ze twee tabletten tegelijkertijd neemt. Daarna gaat zij verder met het nemen van de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip. Bovendien moet een barrièremethode zoals een condoom gedurende de volgende 7 dagen toegepast worden. Als tijdens de 7 dagen vóór het overslaan

geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, dient de mogelijkheid op zwangerschap overwogen te worden. Hoe meer tabletten vergeten werden en hoe dichter zij bij het normale placebo-interval liggen, hoe hoger het risico op een zwangerschap.

□ Week 2

De gebruikster dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra ze er aan denkt, ook al zou dit betekenen dat ze twee tabletten tezelfdertijd moet innemen. Daarna gaat zij verder met het nemen van de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip. Op voorwaarde dat de vrouw haar tabletten gedurende de 7 dagen voor de eerste vergeten tablet correct heeft ingenomen, is er geen noodzaak voor aanvullende contraceptieve voorzorgen. Indien ze meer dan 1 tablet vergeten is, dient de vrouw geadviseerd gedurende 7 dagen aanvullende voorzorgen te nemen.

□ Week 3

Het risico van een verminderde betrouwbaarheid is groot door het naderende placebo-interval. Door aanpassen van het tabletinnameschema kan echter een vermindering van de contraceptieve bescherming nog voorkomen worden. Wanneer de vrouw zich aan één van de volgende 2 opties houdt, zijn er bijgevolg geen extra contraceptieve voorzorgen nodig, op voorwaarde dat de vrouw gedurende 7 dagen voor de eerste vergeten tablet alle tabletten correct heeft ingenomen. Is dit niet het geval, dan dient de vrouw geadviseerd de eerste mogelijkheid van de 2 onderstaande opties te volgen en tevens de volgende 7 dagen extra voorzorgen te nemen:

1. De gebruikster dient de vergeten tablet in te nemen zodra ze er aan denkt, ook al zou dit betekenen dat ze twee tabletten tezelfdertijd neemt. Daarna gaat zij verder met het nemen van de volgende werkzame tabletten op het gebruikelijke tijdstip. De 7 tabletten uit de laatste rij (placebotabletten) moeten worden weggegooid. De volgende blisterverpakking dient direct erna begonnen te worden. Er is dus geen onderbreking tussen 2 opeenvolgende blisterverpakkingen. Wellicht zal de gebruikster geen onttrekkingsbloeding hebben vóór het einde van de tweede blisterverpakking, maar ze kan spotting of een doorbraakbloeding hebben tijdens de dagen dat ze tabletten neemt.
2. Men kan de vrouw eveneens adviseren om het innemen van de werkzame tabletten uit de aangebroken blisterverpakking te stoppen. Ze moet dan gedurende 7 dagen (de dagen dat ze tabletten vergeten is, inbegrepen) de tabletten uit de laatste rij (placebotabletten) van de blisterverpakking innemen en vervolgens verder gaan met de volgende blisterverpakking.

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

Wat te doen in geval van gastro-intestinale aandoeningen

In het geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (vb. braken en diarree), is het mogelijk dat de absorptie niet volledig is en dienen er aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen.

Als braken optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een tablet, dient zo snel mogelijk een nieuwe (vervang)tablet genomen te worden. De nieuwe tablet moet, indien mogelijk, worden genomen binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van de tablet inname.

Als er meer dan 12 uur verstreken is, geldt hetzelfde advies als bij het vergeten van tabletten dat in rubriek 4.2 “Wat te doen na het vergeten van tabletten” wordt gegeven. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de nodige extra tablet(ten) uit een andere blisterverpakking nemen.

Hoe de maandelijks bloeding uitstellen?

Om een maandelijks bloeding uit te stellen dient de vrouw verder te gaan met de volgende blisterverpakking Asterluna Continu 30 zonder de placebotabletten van de huidige blisterverpakking in te nemen. Het uitstellen kan worden doorgevoerd zolang als gewenst is tot het einde van de werkzame tabletten van de tweede blisterverpakking. Tijdens de verlenging kan de vrouw een doorbraakbloeding of spotting ondervinden. Na de inname van de placebotabletten wordt dan de normale inname van Asterluna Continu 30 hervat. Als een vrouw de eerste dag van haar menstruatie naar een andere dag van de week wil verplaatsen, kan men haar aanraden haar eerstvolgende placebo

interval te verkorten met zoveel dagen als zij wenst. Hoe korter het interval des te groter wordt de kans op het uitblijven van de dervingsbloeding en het optreden van doorbraakbloeding of spotting tijdens het gebruik van de tweede blisterverpakking (net als bij het uitstellen van een menstruatie).

Bijkomende informatie over speciale patiëntengroepen:

Pediatrie patiënten

Asterluna Continu 30 is enkel geïndiceerd na de menarche.

Geriatrische patiënten

Niet van toepassing. Asterluna Continu 30 is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Asterluna Continu 30 is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige leverziekte (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er werden geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met een nierinsufficiëntie. Volgens de beschikbare gegevens hoeft de behandeling niet te worden aangepast in deze patiëntenpopulatie.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHAC's) mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van het gecombineerd hormonaal anticonceptivum dan moet het product onmiddellijk gestaakt worden.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
 - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
 - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
 - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
 - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakt beroerte of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack (TIA))
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, 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 dislipoproteïnemie
- Manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne)
- Aanwezigheid of vermoeden van geslachtssteroïden-afhankelijke maligne aandoeningen (bv. van de geslachtsorganen of de borsten)
- Vaginale bloedingen waarvan de diagnose niet gesteld is
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

- Asterluna Continu 30 is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Asterluna Continu 30 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 Asterluna Continu 30 moet worden gestaakt.
- In geval van vermoede of bevestigde veneuze (VTE) of arteriële trombo-embolie (ATE), dient het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHAC) te worden stopgezet. Indien een anticoagulatiebehandeling wordt gestart, dient met het gebruik van een adequaat alternatief anticonceptiemiddel te worden begonnen wegens het teratogene karakter van de anticoagulatietherapie (cumarines).
- Circulatiestoornissen.

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum (CHAC) verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, zoals Asterluna Continu 30, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. De beslissing om Asterluna Continu 30 te gebruiken, mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken werd, om te verzekeren dat zij het risico op VTE met Asterluna Continu 30 begrijpt, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**

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

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

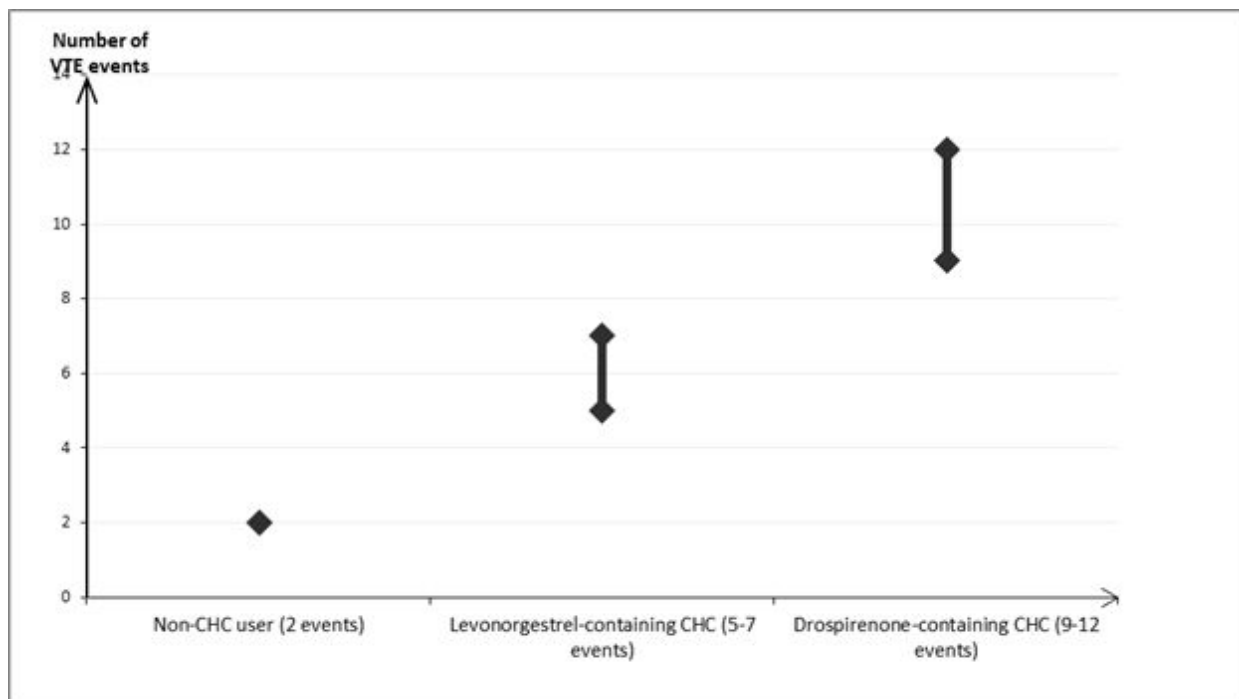
Dit aantal VTE's per jaar is kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

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

Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar

¹ 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.

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, cerebrale of retinale venen en arteriën.

Risicofactoren voor VTE

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

Asterluna Continu 30 is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een hoog 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 Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pil te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Asterluna Continu 30 niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders)	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.

Risicofactor	Toelichting
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 "Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding" zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

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

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

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

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

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

Als de occlusie in het oog is gelokaliseerd, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien met mogelijke 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 cerebrovasculair accident bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Asterluna Continu 30 is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar.

Risicofactor	Toelichting
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 50e jaar, bij broers, zussen of ouders)	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie 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

In enkele epidemiologische studies is melding gemaakt van een verhoogd risico op cervixcarcinoom bij vrouwen die gedurende lange tijd een COAC hebben gebruikt, maar er blijft controversie bestaan over de mate waarin deze bevinding toe te schrijven is aan de invloed van versturende factoren zoals seksueel gedrag en humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies toonde aan dat bij vrouwen die nu een COAC gebruiken, een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd (RR = 1,24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar nadat de inname van het COAC werd stopgezet. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40

jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een COAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Deze studies geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband.

Het waargenomen verhoogde risico kan te wijten zijn aan een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een COAC, aan de biologische effecten van COAC's of aan een combinatie van beide. Er is een tendens dat de borstkanker, gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een COAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan bij vrouwen die nooit een COAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen werden bij gebruiksters van COAC's goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen geleid. In de differentiaaldiagnose moet een levertumor overwogen worden als bij vrouwen die COAC's gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een intra-abdominale bloeding.

Andere aandoeningen

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie of een familiale voorgeschiedenis hiervan, kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan als zij een COAC gebruiken.

Hoewel bij veel vrouwen die COAC's gebruiken, geringe verhogingen van de bloeddruk werden gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Enkel in deze zeldzame gevallen is onmiddellijke onderbreking van het gebruik van het COAC gerechtvaardigd. Indien bij reeds bestaande hypertensie, tijdens het gebruik van een COAC, constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op antihypertensieve therapie reageert, moet het gebruik van het COAC worden gestaakt. Indien gewenst, kan het gebruik van het COAC worden hervat als er met antihypertensieve therapie normale bloeddrukwaarden bereikt kunnen worden.

De volgende aandoeningen kunnen optreden of verslechteren tijdens de zwangerschap en het gebruik van COAC's, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van COAC's: geelzucht en/of pruritus in verband gebracht met cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematoses; 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 vereisen een onderbreking van het COAC-gebruik totdat de leverfunctiewaarden weer genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, moet het gebruik van een COAC 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 een laag gedoseerd COAC gebruiken (minder dan 0,05 mg ethinylestradiol). Echter, vrouwen met diabetes moeten met name in het begin van het COAC-gebruik nauwlettend worden gecontroleerd.

Tijdens gebruik van COAC's is melding gemaakt van een verslechtering van endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en van colitis ulcerosa.

Chloasma kan af en toe optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een neiging tot chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang 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.

Medisch onderzoek/controle

Voordat met Asterluna Continu 30 wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en lichamelijk onderzoek moet worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Asterluna Continu 30 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 dient er op gewezen te worden de bijsluiters goed te lezen en de daarin vermelde adviezen op te volgen. De frequentie en aard van de onderzoeken moeten gebaseerd zijn op gevestigde praktijkrichtlijnen en aan de individuele vrouw worden aangepast.

Men moet de vrouw erop wijzen dat 'hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde doeltreffendheid

De anticonceptieve doeltreffendheid Asterluna Continu 30 COAC kan verminderd zijn in het geval van:

- vergeten tabletten (zie rubriek 4.2),
- gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2),
- bepaalde gelijktijdige 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.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nota: de bijsluiters van de concomiterende medicaties moet geraadpleegd worden teneinde mogelijke interacties vast te stellen.

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 Asterluna Continu 30 overstappen op een alternatieve methode van anticonceptie (bijv. progestageen-alleen anticonceptie of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiemiddelen begint. Asterluna Continu 30 kan weer gestart worden 2 weken na het afronden van de behandeling met deze combinatiemiddelen.

Effecten van andere geneesmiddelen op Asterluna Continu 30

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren wat kan leiden tot een hogere klaring van geslachtshormonen. Dit kan de contraceptieve efficiëntie verminderen en/of leiden tot doorbraakbloedingen en/of falen van de contraceptie.

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.

Kortetermijnbehandeling

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.

Langetermijnbehandeling

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

In de literatuur werden de volgende interacties gerapporteerd:

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

barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en de anti-hiv-middelen ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die de kruidenremedie sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

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

Bij gelijktijdige toediening met COAC's kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en nonnucleoside-reversetranscriptaseremmers, waaronder combinaties met HCV-remmers de plasmaconcentraties van estrogene of progestagene verhogen of verlagen. Het netto-effect van die veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de bijsluiter van concomiterende geneesmiddelen tegen HIV/HCV worden geraadpleegd voor mogelijke interacties en eventuele verwante raadgevingen. In geval van twijfel moeten vrouwen die worden behandeld met een proteaseremmer of een non-nucleoside-reversetranscriptaseremmer, een aanvullende contraceptieve barrièremethode gebruiken.

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

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is nog onbekend.

Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentratie van het oestrogeen of het progestageen, of 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.

Effecten van Asterluna Continu 30 op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van bepaalde andere geneesmiddelen beïnvloeden. Bijgevolg kunnen de concentraties in plasma en weefsels ofwel toenemen (bv. ciclosporine) ofwel afnemen (bv. lamotrigine).

Klinische gegevens wijzen erop dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt, wat leidt tot een zwakke (bv: theofylline) of matige (bv: tizanidine) stijging van hun plasmaconcentratie.

Laboratoriumbepalingen

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. corticosteroïdbindend globuline en lipiden/lipoproteïne fracties, parameters van koolhydraatmetabolisme, en parameters van bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaal laboratoriumbereik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding*Zwangerschap*

Asterluna Continu 30 is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Wanneer zwangerschap optreedt tijdens de inname van Asterluna Continu 30, dan dient men onmiddellijk te stoppen met het verder innemen. Epidemiologische studies hebben evenwel noch een toegenomen risico voor aangeboren afwijkingen aangetoond bij kinderen wier moeders vóór de zwangerschap een CHAC hadden gebruikt, noch een teratogeen effect wanneer de orale anticonceptie tijdens de vroege zwangerschap onbedoeld werd gebruikt. Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Asterluna Continu 30 hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

De borstvoeding kan worden beïnvloed door contraceptieve pillen omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en zijn samenstelling kunnen wijzigen. Daarom wordt het gebruik van een COAC in het algemeen niet aangeraden voordat de zogende moeder haar kind volledig heeft gespeend. Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen met de melk worden uitgescheiden. Deze hoeveelheden kunnen een invloed hebben op het kind.

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

Asterluna Continu 30 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen*Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

De meest gemelde bijwerkingen met Asterluna Continu 30 zijn nausea, abdominale pijn, gewichtstoename, hoofdpijn, depressieve stemming, gemoedswijziging, pijn in de borsten, gevoelige borsten. Ze komen voor bij $\geq 1\%$ tot $\leq 10\%$ van de gebruiksters.

De ernstige bijwerkingen zijn arteriële en veneuze trombo-embolie.

Tabel met bijwerkingen

De volgende ongewenste effecten zijn waargenomen bij het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva met ethinylestradiol/levonorgestrel.

Systeem/Orgaanklasse	vaak ($\geq 1/100$, <1/10)	soms ($\geq 1/1.000$, <1/100)	zelden ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet
----------------------	------------------------------------	---------------------------------------	--	--

				worden bepaald)
Oogaandoeningen			Intolerantie voor contactlenzen	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid Buikpijn	Braken Diarree		
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid	Verergering van de symptomen van een erfelijk of verworven angio-oedeem
Onderzoeken	Toename in lichaamsgewicht		Afname in lichaamsgewicht	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Vochtretentie		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine		
Bloedvataandoeningen			Veneuze tromboembolie (VTE), Arteriële tromboembolie (ATE)	
Psychische stoornissen	Depressieve stemming, Stemmingswisselingen	Vermindering van het libido	Toename van het libido	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstgevoeligheid Borstpijn	Borstvergroting	Afscheiding uit de tepel Vaginale secretie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash Netelroos	Erythema nodosum Erythema multiforme	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

De bijwerkingen met een zeer lage frequentie of met vertraagde aanvang van de symptomen en die beschouwd worden als gerelateerd aan de groep van gecombineerde orale anticonceptiva, worden hieronder weergegeven (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4):

Tumoren

- De frequentie van diagnose van borstkanker is zeer lichtjes verhoogd bij orale anticonceptie gebruiksters. Aangezien borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is de stijging gering ten opzichte van het algemene risico op borstkanker. Het is onbekend of de CHAC dit veroorzaakt. Voor aanvullende informatie, zie rubrieken 4.3 en 4.4.
- Levertumoren (benigne en maligne)

Andere aandoeningen

- Toegenomen risico op pancreatitis bij vrouwen met hypertriglyceridemie
- Hypertensie
- Het optreden of verslechteren van aandoeningen waarvoor geen eenduidig bewijs is dat er een verband bestaat met het gebruik van CHAC: aan cholestase gerelateerde geelzucht en/of pruritus; vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematodes; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies
- Leverfunctiestoornissen

- Veranderingen in de glucosetolerantie of effect op de perifere insulineresistentie
- Ziekte van Crohn, colitis ulcerosa
- Chloasma

Interacties

Doorbraakbloeding en/of falen van de anticonceptie kunnen te wijten zijn aan interacties tussen andere geneesmiddelen (enzyminductoren) en orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het 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 meldingen geweest van ernstige ongewenste effecten na een overdosis. Symptomen die door een overdosis van een COAC kunnen worden veroorzaakt, zijn: misselijkheid, braken, en bij jonge meisjes, lichte vaginale bloeding. Er bestaan geen antidota en de behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Progestagenen en oestrogenen, vaste combinatiepreparaten, ATC-code: G03AA07

De globale Pearl Index (falen van de methode + falen van de patiënt): 0,59 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,85).

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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ethinylestradiol

Absorptie

Ethinylestradiol wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. De maximale serumconcentraties van ongeveer 100 pg/mL worden bereikt ongeveer 1 tot 1,5 uur na inname van 30 microgram ethinylestradiol. Gedurende de absorptie en het first-pass levermetabolisme wordt ethinylestradiol aanzienlijk gemetaboliseerd, hetgeen resulteert in een gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 40-60% (ongeveer de interindividuele variatie).

Distributie

Ethinylestradiol bindt zich sterk (ongeveer 98%), maar niet-specifiek aan serumalbumine en verhoogt de serumconcentraties van het geslachtshormoonbindend globuline (SHBG). Het absolute distributievolume van ethinylestradiol is 5 L/kg.

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

De serumspiegels van ethinylestradiol dalen in twee fasen, die gekenmerkt worden door een halfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 1 tot 2 uur en 20 uur. Ethinylestradiol wordt niet in onveranderde vorm uitgescheiden. Zijn metabolieten worden in een urinaire/biliaire verhouding van 4:6 uitgescheiden. De halfwaardetijd is ongeveer 1 dag.

Steady-state

De ethinylestradiol serumconcentratie stijgt met 40 % na continu gebruik van tabletten met 150 microgram levonorgestrel en 30 microgram ethinylestradiol. Wegens de variabele halfwaardetijd van de terminale fase van de serumklaring en de dagelijkse toediening, worden steady-state-concentraties na ongeveer 5 dagen toediening bereikt.

Levonorgestrel*Absorptie*

Oraal toegediend levonorgestrel wordt snel en volledig geabsorbeerd. Maximale serumconcentraties van ongeveer 3-4 ng/mL worden ongeveer 1 uur na inname van een tablet met 150 microgram levonorgestrel bereikt. De biologische beschikbaarheid van levonorgestrel is nagenoeg 100%.

Distributie

Levonorgestrel wordt gebonden aan serumalbumine en aan het geslachtshormoonbindend globuline (SHBG). Slechts 1,5% van de totale serum-geneesmiddelconcentraties zijn aanwezig als vrij steroïd, ongeveer 65% zijn specifiek gebonden aan SHBG en ongeveer 35% zijn niet-specifiek gebonden aan albumine. De ethinylestradiol-geïnduceerde toename in de SHBG-concentratie beïnvloedt de relatieve distributie van levonorgestrel in verschillende eiwitfracties. Inductie van het bindend eiwit veroorzaakt een toename in de SHBG-gebonden fractie en een afname in de albumine-gebonden fractie.

Biotransformatie

Levonorgestrel (LNG) wordt uitgebreid gemetaboliseerd. De belangrijkste metabole routes zijn vermindering van de Δ 4-3-oxogroep en hydroxylering op posities 2 α , 1 β en 16 β , gevolgd door conjugatie. Verder is CYP3A4 betrokken bij het oxidatieve metabolisme van LNG. In-vitrogegevens wijzen er echter op dat deze metabole route minder relevant is dan reductie en conjugatie. De serumklaring bedraagt ongeveer 1,3 – 1,6 mL/min/kg.

Eliminatie

Levonorgestrel serumspiegels nemen af in twee fasen. De terminale fase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 1 uur en 20 uur respectievelijk. Levonorgestrel wordt gemetaboliseerd alvorens uitgescheiden te worden. Zijn metabolieten worden uitgescheiden in een urinaire/biliaire (feces) verhouding van ongeveer 1:1. De halfwaardetijd van de metabolietuitscheiding is ongeveer 1 dag.

Steady-state

Gedurende continu gebruik van Asterluna Continu 30 tabletten stijgen de levonorgestrelserumspiegels met ongeveer een factor 4 en bereiken steady-state condities tijdens de tweede helft van de behandelingscyclus. De farmacokinetische eigenschappen van levonorgestrel worden beïnvloed door de SHBG-serumspiegels, die met een factor 1,7 stijgen na dagelijkse inname van een gecombineerd oraal anticonceptivum dat estradiol bevat. Hierdoor is de klaring afgenomen tot ongeveer 0,7 ml/min/kg op steady-state-niveau.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens voor ethinylestradiol en levonorgestrel uit conventionele onderzoeken (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 moet evenwel in gedachte houden dat geslachtssteroïden de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Actieve filmomhulde tabletten (geel):

Tabletkern

Lactosemonohydraat

Povidon K30

Crospovidone Type A

Magnesium stearaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd

Titaandioxide (E171)

Macrogol 3350

Talk (E553b)

Geel ijzeroxide (E172)

Placebo filmomhulde tabletten (wit):

Tabletkern

Watervrij

Povidon K30

Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd

Titaandioxide (E171)

Macrogol 3350

Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen bestaande uit doordrukbare aluminiumfolie en een PVC/PVDC film.

Verpakkingsgrootten:

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

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

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Duitsland

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

BE498622

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13/06/2016

Datum van laatste verlenging: 05/06/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2022

Goedkeuringsdatum: 11/2022