

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Louise 2 mg / 0,03 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg dienogest en 0,03 mg ethinyloestradiol.

Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat (54,6 mg), glucose (0,085 mg) en sojalecithine (0,031 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte of gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Orale contraceptie
- Behandeling van matige acne, indien lokale therapie of orale antibioticabehandeling heeft gefaald, bij vrouwen die geen bezwaar hebben een oraal anticonceptivum te gebruiken.

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### *Wijze van toediening*

Voor oraal gebruik.

#### *Dosering*

Bij correct gebruik van gecombineerde orale anticonceptie is het falen ongeveer 1% per jaar. Als een tablet wordt vergeten of niet op de juiste manier wordt ingenomen, kan de frequentie van falen toenemen.

#### **Hoe wordt Louise ingenomen?**

De tabletten dienen elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip ingenomen te worden, zo nodig met wat vloeistof. Dagelijks dient één tablet ingenomen te worden gedurende 21 opeenvolgende dagen. Elke volgende blisterverpakking wordt gestart na 7 tabletvrije dagen; gewoonlijk treedt in die periode een dervingsbloeding op. Doorgaans begint die 2-3 dagen na de laatste pil en er kan nog bloedverlies zijn als met de volgende verpakking wordt gestart.

Een duidelijke verbetering van de acne treedt meestal pas op na drie maanden behandeling, en verdere verbetering is gemeld na zes maanden behandeling. De behandeling dient 3 tot 6 maanden na het starten, en daarna periodiek, te worden geëvalueerd om te beoordelen of voortzetting van de behandeling nodig is.

Langdurig gebruik wordt aanbevolen met respect voor de principes die van toepassing zijn op de indicatie van anticonceptie.

### **Hoe Louise starten?**

*Geen eerder gebruik van hormonale contraceptie (de laatste maand)*

Er moet één filmomhulde tablet worden ingenomen op de eerste dag van de menstruatiecycclus (dag 1 is de eerste dag van de maandstonden). Het kan ook ingenomen worden op de 2<sup>e</sup> -5<sup>e</sup> dag van de menstruatie, maar in dit geval dienen aanvullende barrièremethodes voor anticonceptie gebruikt te worden gedurende de eerste zeven dagen dat de tabletten worden ingenomen.

*Overschakeling van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum (gecombineerd oraal anticonceptivum/COC, vaginale ring, pleister voor transdermaal gebruik)*

Inname van Louise dient bij voorkeur te starten de volgende dag na inname van de laatste tablet die actieve stoffen bevat van de eerder gebruikte gecombineerde orale anticonceptivum, maar ten laatste op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode of periode met placebotablet van het eerdere gecombineerde orale anticonceptivum. In het geval van een vaginale ring of transdermale pleister, moet een vrouw Louise bij voorkeur innemen op de dag van verwijdering en uiterlijk op de dag dat ze opnieuw moet worden aangebracht.

*Overschakeling van een monocomponentproduct dat enkel een progestageen bevat (minipil, injectie, implantaat) of van een intra-uterien systeem (IUS) dat progestagenen afgeeft*

De vrouw kan op elke dag overschakelen van de minipil (van een implantaat of de hormoonspiraal op de dag van verwijdering, van injecties wanneer de volgende injectie toegediend zou moeten worden), maar moet in al deze gevallen geadviseerd worden een aanvullende barrièremethode voor anticonceptie te gebruiken gedurende de eerste 7 dagen waarop de tablet wordt ingenomen.

*Gebruik na een abortus in het eerste trimester*

De vrouw mag onmiddellijk beginnen. Wanneer ze dit doet, heeft ze geen aanvullende contraceptie nodig.

*Gebruik na de bevalling of na een abortus in het tweede trimester*

Zie rubriek 4.6 voor vrouwen die borstvoeding geven.

De vrouw dient het advies te krijgen om 21 tot 28 dagen na de bevalling of een abortus in het tweede trimester te starten. Wanneer er later gestart wordt, dient de vrouw het advies te krijgen een aanvullende barrièremethode te gebruiken gedurende de eerste 7 dagen. Als er echter al geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, dient zwangerschap uitgesloten te worden voor het daadwerkelijk starten met het gecombineerde orale anticonceptivum of de vrouw moet wachten op haar eerste menstruatie.

### **Advies in geval van vergeten pillen**

Als de vergeten filmomhulde tablet **binnen 12 uur** wordt ingenomen, zijn geen verdere voorzorgen vereist; het product moet zo snel mogelijk worden ingenomen en de volgende filmomhulde tabletten moeten op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Als de filmomhulde tablet **meer dan 12 uur** wordt vergeten, kan de contraceptieve bescherming verminderen. In dat geval moeten de volgende regels worden toegepast:

1. De inname van de filmomhulde tablet mag niet langer dan 7 dagen worden stopgezet.
2. Voor een goede remming van het hypothalamus-hypofyse-ovariumsysteem moeten filmomhulde tabletten 7 dagen na elkaar zonder onderbreking worden ingenomen.

Op grond daarvan kan het volgende advies worden gegeven voor de dagelijkse praktijk:

#### *Eerste week*

De patiënte moet de laatste vergeten filmomhulde tablet innemen zodra zij zich dit herinnert, ook al betekent dat dat ze die dag twee filmomhulde tabletten moet innemen, en daarna neemt ze de filmomhulde tabletten verder in op het normale tijdstip. De volgende 7 dagen moeten aanvullende contraceptieve voorzorgen (bv. condoom) worden genomen. Maar als er al geslachtsbetrekkingen hebben plaatsgevonden de vorige 7 dagen, kan een zwangerschap niet worden uitgesloten. Het risico om zwanger te worden is evenredig aan het aantal filmomhulde tabletten dat zijn vergeten, en neemt toe naarmate de “gemiste periode” dichterbij de tabletvrije periode ligt.

#### *Tweede week*

De patiënte moet de laatste vergeten filmomhulde tablet innemen zodra zij zich dit herinnert, ook al betekent dat dat ze die dag twee filmomhulde tabletten moet innemen, en daarna neemt ze de filmomhulde tabletten verder in op het normale tijdstip. Als ze de filmomhulde tabletten de vorige 7 dagen regelmatig heeft ingenomen, hoeft ze geen aanvullende contraceptieve voorzorgen te nemen. Maar als ze meer dan één filmomhulde tablet heeft vergeten of als ze de filmomhulde tabletten niet regelmatig heeft ingenomen, moeten de volgende 7 dagen aanvullende contraceptieve voorzorgen worden genomen.

#### *Derde week*

Hierbij dreigt het risico van verminderde anticonceptieve betrouwbaarheid vanwege de naderende tabletvrije periode. Verminderde anticonceptieve bescherming kan echter nog worden voorkomen door het schema van de filmomhulde tabletten aan te passen. Door een van de volgende twee schema's te volgen, hoeven geen aanvullende contraceptieve voorzorgsmaatregelen te worden genomen als de vrouw de filmomhulde tabletten de voorafgaande 7 dagen regelmatig heeft ingenomen. Zo niet, dan moet het eerste schema worden gekozen en moeten de volgende 7 dagen aanvullende contraceptieve voorzorgsmaatregelen worden genomen.

1. De patiënte moet de laatste vergeten filmomhulde tablet innemen zodra zij zich dit herinnert, ook al betekent dat dat ze die dag twee filmomhulde tabletten moet innemen, en daarna neemt ze de filmomhulde tabletten verder in op het normale tijdstip. De volgende blisterverpakking moet worden gestart zodra de vorige leeg is; er mag dus geen tijd worden gelaten tussen de twee verpakkingen. Het is onwaarschijnlijk dat de patiënt een dervingsbloeding krijgt tot het einde van de tweede verpakking ze kan wat spotting of een doorbraakbloeding vertonen op dagen dat ze filmomhulde tabletten inneemt.
2. Een tweede mogelijkheid is dat ze niet verder gaat met de verpakking die ze in gebruik heeft en gedurende zeven dagen geen tabletten inneemt (de dagen dat de filmomhulde tablet is vergeten, meegeteld), en daarna gaat ze verder met een nieuwe verpakking.

Als er verschillende tabletten van de in gebruik zijnde verpakking zijn vergeten en er treedt geen dervingsbloeding op in de tabletvrije periode, kan de mogelijkheid van een zwangerschap niet worden uitgesloten.

#### **Maag-darmproblemen**

In het geval van ernstige maag-darmproblemen (d.w.z. braken en diarree), is de absorptie mogelijk niet volledig en dienen aanvullende contraceptieve maatregelen genomen te worden.

Als er braken optreedt binnen 3-4 uur na inname van de tablet, is het advies betreffende gemiste tabletten zoals gegeven in rubriek 4.2 Advies in geval van vergeten pillen van toepassing. Als de vrouw haar gebruikelijke schema van tabletinname niet wil wijzigen, dient ze de extra tablet(ten) uit een andere blisterverpakking te halen.

### Het tijdstip van de maandstonden uitstellen of veranderen

Om het bloedverlies na beëindiging van de vorige verpakking uit te stellen, moet de patiënte Louise blijven innemen zonder pilvrij interval. Tijdens het gebruik van de tweede verpakking kan de patiënte wat spotting of een doorbraakbloeding vertonen op de dagen dat ze een tablet inneemt. Na beëindiging van de tweede verpakking moet ze 7 dagen geen tabletten innemen en daarna mag ze opnieuw Louise innemen.

Als ze de begindag van haar menstruatie naar een andere dag van de week wil verplaatsen, kan de duur van het tabletvrije interval zo nodig worden verkort. Hoe korter het tabletvrije interval is, des te groter is de kans op spotting of doorbraakbloeding tijdens het gebruik van de tweede verpakking. (Het is vergelijkbaar met de situatie wanneer het tijdstip van de menstruatiecycclus wordt uitgesteld).

### Aanvullende informatie over de speciale gebruikersgroepen

#### *Pediatrische populatie*

Louise is alleen geïndiceerd na de menarche.

#### *Ouderen*

Niet van toepassing. Louise is niet geïndiceerd na de menopauze.

#### *Leverstoornis*

Louise is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige leveraandoening (zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties”).

#### *Nierstoornis*

Louise is niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Beschikbare gegevens suggereren geen verandering van behandeling voor deze patiëntenpopulatie.

## 4.3 Contra-indicaties

In geval van de volgende ziekten en aandoeningen is het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva gecontra-indiceerd. Als de onderstaande ziekten voor het eerst optreden tijdens inname van gecombineerde contraceptieve filmomhulde tabletten, moet het gebruik ervan onmiddellijk worden stopgezet.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
  - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [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 doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. *transient ischaemic attack* (TIA))
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans)
  - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen

- Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
  - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
  - ernstige hypertensie
  - ernstige dislipoproteïnemie
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van ernstige leverziekte, zo lang als de leverfunctie niet teruggekeerd is naar normale waarden;
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van levertumoren (goedaardig of kwaadaardig);
- Gekende of vermoede door geslachtshormonen beïnvloede maligniteiten (bv. aan de genitaliën of borsten);
- Niet-gediagnostiseerde vaginale bloeding;
- Zwangerschap of vermoede zwangerschap;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Louise is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir of 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 Louise geschikt is.

In het geval van verergering of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw het advies te krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Louise moet worden gestaakt.

- Problemen met de bloedsomloop

##### 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 Louise 2 mg/0,03 mg filmomhulde tabletten kunnen een 1,6-voudig risico omvatten. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product waarvan bekend is dat het het laagste risico op VTE heeft, mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Louise 2 mg/0,03 mg filmomhulde tabletten, 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).

Epidemiologisch onderzoek bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva met lage dosis (< 50 µg) ethinylestradiol gebruiken, heeft aangetoond dat ongeveer 6 tot 12 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen.

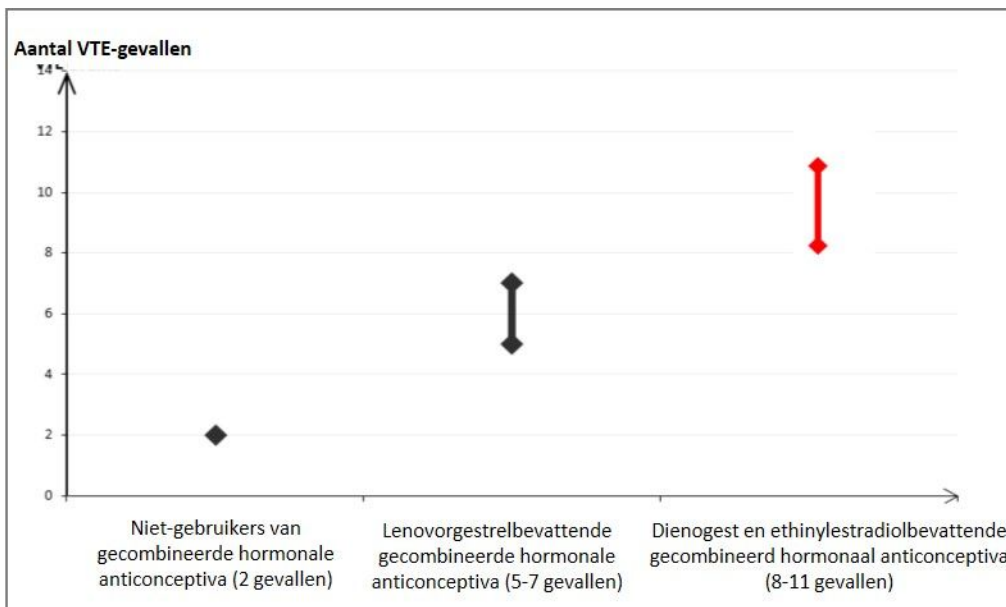
Naar schatting zullen ongeveer 6<sup>1</sup> van de 10.000 vrouwen die een lage dosis levonorgestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken, over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen.

Naar schatting<sup>2</sup> zullen tussen 8 en 11 van de 10.000 vrouwen die een dienogest- en ethinylestradiolbevattende gecombineerde hormonaal anticonceptivum gebruiken, over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen.

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

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

### Aantal VTE-voorvallen per 10.000 vrouwen in één jaar



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).

Louise 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

<sup>1</sup> Middelste punt van het bereik ('mid-point of range') van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

<sup>2</sup> Gegevens uit een meta-analyse schatten dat het risico op een VTE bij gebruikers van Louise iets hoger is dan vergeleken met gebruikers van gecombineerde orale anticonceptiva die levonorgestrel bevatten (Hazard Ratio van 1,57 met het risico variërend van 1,07 tot 2,30)

dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

**Tabel: Risicofactoren voor VTE**

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma	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.
Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Louise niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze tromboembolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 <sup>e</sup> 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 “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 gebruikt.

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

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

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

Als de occlusie in het oog is gelokaliseerd, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien tot progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

### Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transiënte ischemische aanval], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

#### *Risicofactoren voor ATE*

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Louise 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 <sup>2</sup> )	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 <sup>e</sup> 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
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**

De belangrijkste risicofactor voor baarmoederhalskanker is een aanhoudende HPV (humaan papillomavirus)-infectie. Een verhoogd risico op baarmoederhalskanker bij vrouwen die langdurig gecombineerde orale anticonceptiva gebruiken is gemeld in sommige epidemiologische studies, maar er blijft controversie bestaan over de mate waarin deze bevinding toe te wijzen is aan versturende effecten van andere geïdentificeerde factoren zoals baarmoederhalsscreening en seksueel gedrag, inclusief het gebruik van barrière-anticonceptiva.

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies meldde dat er een licht verhoogd relatief risico bestaat (RR = 1,24) op het krijgen van de diagnose borstkanker bij vrouwen die momenteel gecombineerde orale anticonceptiva gebruiken. Het overmatige risico keert langzaam terug naar het leeftijdsgerelateerde risico in de loop van de 10 jaar nadat gestopt is met het gebruik van het gecombineerde orale anticonceptivum. Omdat borstkanker zeldzaam is onder vrouwen die jonger zijn dan 40 jaar, is het overmatige aantal borskankerdiagnoses bij huidige en recente gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva klein in relatie tot het totale risico op borstkanker. Deze studies bieden geen oorzakelijk bewijs. Het waargenomen patroon van verhoogd risico kan veroorzaakt zijn door een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva, de biologische effecten van gecombineerde orale anticonceptiva of een combinatie van beiden. De borstkanker die gediagnosticeerd is bij vrouwen die het

middel ooit gebruikt hebben, zijn meestal klinisch minder ver gevorderd dan de kanker gediagnosticeerd bij vrouwen die het midden nooit gebruikt hebben.

In zeldzame gevallen zijn goedaardige levertumoren en, nog zeldzamer, kwaadaardige levertumoren gemeld bij gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Een levertumor dient overwogen te worden bij de differentiële diagnose in het geval dat ernstige pijn in de bovenbuik, vergrote lever of tekenen van intra-abdominale bloeding optreden bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva gebruiken.

Kwaadaardige tumoren kunnen levensbedreigend of fataal zijn.

### **Andere aandoeningen**

Vrouwen met hypertriglyceridemie of een familiegeschiedenis daarvan, kunnen een hoger risico hebben op pancreatitis bij gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva.

Hoewel kleine toenames in bloeddruk zijn gemeld bij veel vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva gebruiken, zijn klinisch relevante verhogingen zeldzaam. Als tijdens gebruik van een gecombineerd oraal anticonceptivum echter constant verhoogde bloeddruk ontwikkelt, dient de arts het stopzetten van het gecombineerde orale anticonceptivum en behandeling van de hypertensie te overwegen. Wanneer het gepast geacht wordt, kan gebruik van het gecombineerde orale anticonceptivum hervat worden als normotensieve waarden bereikt kunnen worden met antihypertensiebehandeling.

De volgende aandoeningen zijn gemeld als optredend of verslechterend bij zowel zwangerschap als gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva, maar het bewijs van een associatie met gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva is niet overtuigend: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; cholelithiase; 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 uitlokken of verergeren.

Acute of chronische verstoringen van leverfunctie kunnen het stopzetten van gecombineerde orale anticonceptiva nodig maken tot markers van leverfunctie weer normaal zijn. Opnieuw optreden van cholestatische icterus die eerder optrad tijdens zwangerschap of tijdens eerder gebruik van geslachtshormonen maakt stopzetting van gecombineerde orale anticonceptiva nodig.

Hoewel gecombineerde orale anticonceptiva een effect kunnen hebben op perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs voor de noodzaak om het therapeutisch regime te veranderen bij diabetische vrouwen die een lage dosis gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken (< 0,05 mg ethinylestradiol). Diabetische vrouwen dienen echter nauwlettend in de gaten gehouden te worden.

Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa houden mogelijk verband met gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva.

Een depressieve stemming en depressie zijn bekende ongewenste effecten van gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en suïcide. Vrouwen dienen het advies te krijgen contact op te nemen met hun arts in geval van stemmingsveranderingen en symptomen van depressie, ook kort na de start van de behandeling.

Chloasma kan soms voorkomen, in het bijzonder bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een neiging naar chloasma dienen blootstelling aan de zon of ultraviolette straling te vermijden tijdens gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva.

### **Medisch onderzoek/consultatie**

Voordat met Louise 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 Louise 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.

Voor verbetering van acne is meestal ten minste 3 maanden behandeling nodig.

### **Verminderde betrouwbaarheid**

De betrouwbaarheid van gecombineerde orale anticonceptiva kan afnemen in de volgende omstandigheden: als de patiënte de filmomhulde tabletten niet regelmatig inneemt, in geval van gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2) of wegens interactie met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

### **Verandering van bloedingspatroon**

Bij alle gecombineerde orale anticonceptiva kan onregelmatige bloeding (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral in de eerste maanden van gebruik. Daarom is beoordeling van eventueel onregelmatig bloedverlies pas betekenisvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

In geval bloeding of onregelmatig bloedverlies na eerdere regelmatige cycli aanhoudt of optreedt, moeten niet-hormonale oorzaken in overweging worden genomen en zijn gepaste diagnostische maatregelen geïndiceerd om maligniteit of zwangerschap uit te sluiten. Dit kan curettage omvatten.

Het is mogelijk dat bij sommige vrouwen geen dervingsbloeding optreedt in de tabletvrije interval. Als het gecombineerde orale anticonceptivum ingenomen is volgens de instructies beschreven in rubriek 4.2, is zwangerschap onwaarschijnlijk. Als inname echter niet heeft plaatsgevonden volgens deze instructies voorafgaand aan de eerste gemiste dervingsbloeding of indien er twee dervingsbloedingen zijn gemist, dient zwangerschap uitgesloten te worden voordat er verder wordt gegaan met gebruik van het gecombineerde orale anticonceptivum.

### **Dit geneesmiddel bevat lactose, glucose en (soja)lecithine.**

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

Dit middel niet gebruiken indien u allergisch bent voor pinda's of soja.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

**Interactie met geneesmiddelen**

Let op: De voorschriftinformatie van gelijktijdige medicatie dient te worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

*Invloed van andere geneesmiddelen op Louise*

Interacties kunnen plaatsvinden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren wat kan resulteren in verhoogde klaring van geslachtshormonen en wat kan leiden tot doorbraakbloeding en/of het falen van anticonceptie.

Enzyminductie kan al worden waargenomen na een paar dagen behandeling. Maximale enzyminductie wordt over het algemeen binnen een paar weken waargenomen. Na stopzetting van behandeling met het geneesmiddel kan enzyminductie ongeveer 4 weken aanhouden.

Vrouwen die behandeld worden met leverenzyminducerende medicijnen dienen tijdelijk naast het gecombineerde orale anticonceptivum een barrièremethode voor anticonceptie of een andere anticonceptiemethode te gebruiken. De barrièremethode dient tijdens de gehele duur van de gelijktijdige inname van het geneesmiddel gebruikt te worden en gedurende 28 dagen na stopzetting ervan. Als enige van deze geneesmiddelen langer gebruikt wordt dan inname van de laatste tablet in de blisterverpakking, dient meteen gestart te worden met de volgende blisterverpakking van het gecombineerde orale anticonceptivum zonder de gebruikelijke tabletvrije interval.

*Stoffen die de klaring van gecombineerde orale anticonceptiva vergroten (verminderde werkzaamheid van gecombineerde orale anticonceptiva door enzyminductie), bv.:*

Fenytoïne, barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en geneesmiddelen die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

*Stoffen met variabele effecten op de klaring van gecombineerde orale anticonceptiva, bv.:*

Bij gelijktijdige toediening met gecombineerde orale anticonceptiva kunnen veel combinaties van hiv/hcv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse transcriptase remmers plasmaconcentraties van oestrogeen of progestageen vergroten of verkleinen. Deze veranderingen kunnen in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

*Stoffen die de klaring van gecombineerde orale anticonceptiva verkleinen (enzymremmers)*

Diegonest is een substraat van cytochroom P450 (CYP) 3A4.

Sterke en matige CYP3A4 remmers zoals azole antischimmelmiddelen (bijv. itraconazol, voriconazol en fluconazol), verapamil, macroliden (bv. claritromycine, erytromycine), diltiazem en grapefruitsap kunnen de plasmaconcentraties vergroten van oestrogeen of progestageen of beide hormonen.

Het is aangetoond dat doses etoricoxib van 60 tot 120 mg/dag plasmaconcentraties van ethinylestradiol respectievelijk 1,4- tot 1,6-voudig verhogen, vooral wanneer ze gelijktijdig met gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikt worden die 0,035 mg ethinylestradiol bevatten.

*Effecten van Louise op andere geneesmiddelen*

Gecombineerde orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van andere actieve substanties beïnvloeden. Overeenkomstig kunnen plasma- en weefselconcentraties ofwel vergroot worden (bv. cyclosporine) of verminderd worden (bv. lamotrigine).

Echter, op basis van in-vitro gegevens, is een remming van CYP-enzymen door dienogest onwaarschijnlijk wanneer het gebruikt wordt in therapeutische doses.

*In-vitro* is ethinylestradiol een omkeerbare remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en een strak gebonden remmer van CYP3A4/5, CYP2C8, en CYP2J2. In klinische studies resulteerde toediening van een hormonaal anticonceptivum dat ethinylestradiol bevatte niet of slechts beperkt tot verhoging van plasmaconcentraties van CYP3A4 substraten (bv. midazolam), terwijl plasmaconcentraties van CYP1A2 substraten licht (bv. theofylline) of matig (bv. melatonine en tizanidine) kunnen verhogen.

### ***Farmacodynamische interacties***

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-Cvirus (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 dienen gebruiksters van Louise overschakelen op een alternatieve anticonceptiemethode (bijv. anticonceptivum met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat gestart wordt met behandeling met een regime met deze combinatiegeneesmiddelen. Louise kan twee weken na voltooiing van de behandeling met deze combinatiebehandelingsregimes opnieuw worden gestart.

### ***Andere vormen van interactie***

#### **Laboratoriumtests**

Het gebruik van steroïde-anticonceptiva kan invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratoriumtests, waaronder biochemische parameters van de lever-, de schildklier-, de bijnier- en de nierfunctie, de plasmaconcentraties van (transport)eiwitten, bv. corticosteroïdbindende globulines en lipiden-/lipoproteïnefracties, parameters van koolhydraatmetabolisme en parameters van stolling en fibrinolyse. Veranderingen blijven meestal binnen de normale waarden.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### ***Zwangerschap***

Louise is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap. Als een zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Louise, moet het geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet. Blijkens uitgebreide epidemiologische studies lopen de kinderen geboren uit vrouwen die voor de zwangerschap gecombineerde orale anticonceptiva hebben ingenomen, geen hoger risico op aangeboren afwijkingen en teratogeen effect als gecombineerde orale anticonceptiva onbedoeld werden ingenomen tijdens de zwangerschap.

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

### ***Borstvoeding***

Het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva tijdens borstvoeding kan leiden tot een vermindering van de hoeveelheid melk die wordt geproduceerd, en een verandering van de samenstelling van de melk. Kleine hoeveelheden contraceptieve-steroiden en/of hun metaboliëten kunnen in de melk worden uitgescheiden. Deze hoeveelheden kunnen invloed hebben op het kind. Daarom mag Louise niet worden gebruikt voordat het kind volledig is gespeend.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar effecten op 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 door gebruikers van Louise.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequenties van bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken (n=4942) met dienogest/ethinylestradiol als oraal anticonceptivum zijn in de onderstaande tabel gegroepeerd. Binnen elke frequentiegroep worden de ongewenste bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

De volgende classificatie is gebruikt om de frequentie van de bijwerkingen te specificeren:

Zeër vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1\ 000$  tot  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10\ 000$  tot  $< 1/1\ 000$ )

Zeër zelden ( $< 1/10\ 000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Vaak</b> ( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )	<b>Soms</b> ( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )	<b>Zelden</b> ( $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ )	<b>Niet bekend</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vaginitis, vulvovaginitis, vaginale candidiasis of vulvovaginale schimmelinfecties	Salpingo-ooforitis, urineweginfecties, cystitis, mastitis, cervicitis, schimmelinfecties, candidiasis, orale herpes, influenza, bronchitis, sinusitis, infecties aan de bovenste luchtwegen, virusinfecties	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			baarmoederleiomyoom, borstlipoom	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Bloedarmoede	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid	Verergering van de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem.
Endocriene aandoeningen			Virilisatie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Toename eetlust	Anorexie	
Psychische stoornissen		Depressieve stemming	Depressie, mentale stoornissen,	Stemmingsveranderingen, groter libido, minder

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Vaak</b> (≥ 1/100 tot < 1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	<b>Niet bekend</b>
			slapeloosheid, slaapproblemen, agressie	libido
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, migraine	Ischemische beroerte, cerebrovasculaire stoornissen, dystonie	
Oogaandoeningen			Droge ogen, oogirritaties, oscillopsie, verminderd zicht	Intolerantie voor contactlenzen
Evenwichtsorganen ooraandoeningen			Plotseling gehoorverlies, tinnitus, vertigo, slechthorendheid	
Hartaandoeningen			Cardiovasculaire stoornissen, tachycardie <sup>1</sup>	
Bloedvataandoeningen		Hypertensie, hypotensie	“Veneuze en arteriële trombo-embolische voorvallen”*, tromboflebitis, diastolische hypertensie, orthostatische disregulatie, opvliegers, spataderen, veneuze stoornissen, pijn aan bloedvaten  veneuze trombo-embolie (VTE), arteriële trombo-embolie (ATE)	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Astma, hyperventilatie	
Maag-darmstelselaandoeningen		Buikpijn <sup>2</sup> , misselijkheid, braken, diarree	Gastritis, enteritis, dyspepsie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne, alopecia, huiduitslag <sup>3</sup> , pruritus <sup>4</sup>	Allergische dermatitis, atopische dermatitis/neurodermatitis, eczeem, psoriasis, hyperhidrose, chloasma, pigmentatiestoornissen/hyperpigmentatie, seborroe, roos, hirsutisme, huidstoornissen, huidreacties, sinaasappelhuid, spinnenkop	Urticaria, erythema nodosum, erythema multiforme

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Vaak</b> (≥ 1/100 tot < 1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	<b>Niet bekend</b>
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Rugpijn, skeletspierstelselklachten, myalgie, pijn in de ledematen	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijnlijke borsten <sup>5</sup>	Onregelmatige menstruatie <sup>6</sup> , doorbraakbloeding <sup>7</sup> , vergrote borsten <sup>8</sup> , borstoedeem, dysmenorroe, genitale-/vaginale secretie, eierstokcysten, pijn in het bekken	Cervixdysplasie, cysten in de adnexa uteri, pijn in de adnexa uteri, borstcysten, fibrocystische mastopathie, dyspareunie, galactorrhoea, menstruatiestoornissen	Secretie uit de borsten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid <sup>9</sup>	Pijn op de borst, perifeer oedeem, griepachtige ziekten, ontsteking, pyrexie, prikkelbaarheid	Vocht vasthouden
Onderzoeken		Gewichtsveranderingen <sup>10</sup>	Toename van triglyceriden in het bloed, hypercholesterolemie	
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen			Manifestatie van asymptomatische accessoire borst	

<sup>1</sup>Inclusief snellere hartslag

<sup>2</sup>Inclusief pijn in de boven- en onderbuik, ongemak in de buik en zwelling van de buik

<sup>3</sup>Inclusief huidvlekken

<sup>4</sup>Inclusief gegeneraliseerde pruritus

<sup>5</sup>Inclusief ongemak in de borst en borstspanning

<sup>6</sup>Inclusief menorrhagie, hypomenorroe, oligomenorroe en amenorrhoea

<sup>7</sup>Bestaande uit vaginale hemorragie en metrorragie

<sup>8</sup>Inclusief verstopping en opzwellen van de borst

<sup>9</sup>Inclusief asthenie en malaise

<sup>10</sup>Inclusief gewichtstoename, -afname en -fluctuering

\* Frequentie geschat aan de hand van epidemiologische studies waarbij een groep gecombineerde anticonceptiva betrokken is.

"Veneuze en arteriële trombo-embolische voorvallen" is een samenvatting van de volgende medische eenheden:

Perifere diep veneuze occlusie, trombose en embolie/pulmonaire vasculaire occlusie, trombose, embolie en hartaanval/myocardinfarct/cerebraal infarct en vasculair voorval dat niet gespecificeerd is als een bloedende

### **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen**

Bijwerkingen met een zeer kleine frequentie of vertraagde onset van symptomen gerelateerd aan de groep gecombineerde orale anticonceptiva worden hieronder opgenoemd (zie ook "Contra-indicaties" en "Speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen").

Een verhoogd risico op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, inclusief myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en pulmonaire embolie zijn waargenomen bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruiken. Deze zijn in meer detail beschreven in rubriek 4.4.

#### *Tumoren*

- De frequentie van diagnose van borstkanker is iets groter onder gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva. Omdat borstkanker zeldzaam is bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra risico klein in relatie tot het totale risico op het ontwikkelen van borstkanker. De causaliteit bij gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva is onbekend.
- Levertumoren (goedaardig en kwaadaardig)

#### *Andere aandoeningen*

- Vrouwen met hypertriglyceridemie (verhoogd risico op pancreatitis tijdens gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva)
- Hypertensie
- Optreden of verergering van aandoeningen waarvoor associatie met gecombineerde orale anticonceptiva niet sluitend is: geelzucht en/of pruritus geassocieerd met cholestase, vorming van galstenen, porfyrie, systemische lupus erythematosus, hemolytisch uremisch syndroom, chorea van Sydenham, herpes gestationis, gehoorverlies gerelateerd aan otosclerose
- Hepatische dysfunctie
- Verandering in glucozetolerantie of invloed op perifere insulineresistentie
- Ziekte van Crohn, colitis ulcerosa
- Chloasma

#### *Interacties*

Doorbraakbloedingen en/of falen van anticonceptie kunnen veroorzaakt worden door interacties met andere geneesmiddelen (enzym-inductoren) 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, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke effecten van overdosering. De volgende symptomen kunnen optreden: nausea, braken en dervingsbloeding. Dervingsbloeding kan ook optreden bij jonge meisjes die nog niet menstrueren en dit geneesmiddel per ongeluk hebben ingenomen. Er zijn geen antidota en verdere behandeling dient symptomatisch te zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinatie, dienogest en ethinylestradiol, ATC-code: G03AA16.

Het contraceptieve effect van gecombineerde orale anticonceptiva is gebaseerd op de gecombineerde interactie van verschillende factoren, waarbij ovulatierepressie en veranderingen in de vaginale secretie het belangrijkste zijn.

Naast de bescherming tegen zwangerschap bieden gecombineerde OAC's nog andere voordelen die, naast de negatieve eigenschappen (zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij gebruik, Bijwerkingen) nuttig kunnen zijn om te beslissen of deze anticonceptiemethode wordt gekozen. De cyclus is regelmatig, de menstruatie is vaak minder pijnlijk en de bloeding is zwakker. Dit kan het optreden van ijzertekort verminderen.

Het progestagene bestanddeel van Louise, dienogest, is een krachtig progestageen en wordt beschouwd als het enige nortestosteron-derivaat met antiandrogene activiteit. Bewijs van deze antiandrogene activiteit is aangetoond in een klinische proef met patiënten die lijden aan inflammatoire acne vulgaris.

Dienogest vertoont ook een gunstig lipidenprofiel met een toename van de HDL-component.

Bovendien is de risicovermindering van endometrium- en eierstokkanker bewezen. Bovendien verminderen hoge dosis gecombineerde OAC's (0,05 mg ethinyloestradiol) de incidentie van cysten in de eierstokken, ontstekingsziekten van het bekken, goedaardige borstaandoeningen en buitenbaarmoederlijke zwangerschappen. Of dit van toepassing is op laag gedoseerde combinatie-OAC's is nog niet bevestigd.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Ethinyloestradiol

#### *Absorptie*

Per os toegediend ethinyloestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Na inname van Louise wordt een maximale serumspiegel van het geneesmiddel van ongeveer 67 pg/ml bereikt na 1,5-4 uur. Na absorptie en het "eerstepassage-effect" wordt ethinyloestradiol in sterke mate gemetaboliseerd. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is dan ook ongeveer 44%.

#### *Distributie*

Ethinyloestradiol is sterk, maar niet-specifiek gebonden aan serumalbumine (ongeveer 98%) en verhoogt de serumconcentraties van steroïd hormoon binding globulin (SHBG). Ethinyloestradiol heeft een ongewoonlijk distributievolume van 2,8-8,6 l/kg.

#### *Biotransformatie*

Ethinyloestradiol wordt geconjugeerd in het slijmvlies van de dunne darm en in de lever. Ethinyloestradiol wordt gemetaboliseerd via aromatische hydroxilering, maar er wordt een hele reeks gehydroxileerde en gemethyleerde derivaten gevormd, die aanwezig zijn als vrije metabolieten, glucuroniden of sulfaten. De metabole klaring bedraagt ongeveer 2,3-7 ml/min/kg.

#### *Eliminatie*

De serumspiegels van ethinyloestradiol dalen in twee fasen met een halfwaardetijd van respectievelijk 1 uur en 10-20 uur. Er wordt geen onveranderd geneesmiddel uitgescheiden. De metabolieten van ethinyloestradiol worden uitgescheiden in een urine-galverhouding van 4:6. De halfwaardetijd van de metabolieten is ongeveer 1 dag.

#### *Evenwichtstoestand*

De evenwichtstoestand wordt bereikt in de tweede helft van de behandelingsperiode, als de serumconcentratie tweemaal zo hoog is als de concentratie na een eenmalige dosis.

### Dienogest

### *Absorptie*

Per os toegediend dienogest wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd. Na inname van Louise wordt een maximale serumspiegel van het geneesmiddel van ongeveer 51 pg/ml bereikt na 2,5 uur. In combinatie met ethinyloestradiol bedraagt de gemiddelde biologische beschikbaarheid ongeveer 96%.

### *Distributie*

Dienogest bindt zich aan serumalbumine, maar bindt zich niet aan SHBG of corticosteroid-binding globulin (CBG). Ongeveer 10% van de serumconcentraties van het geneesmiddel is niet gebonden in het serum terwijl 90% niet-specifiek gebonden is aan albumine.

Dienogest heeft een ogenschijnlijk distributievolume van ongeveer 37-45 l.

### *Biotransformatie*

Dienogest wordt vooral gemetaboliseerd door hydroxilerings; maar ook conjugatie speelt een belangrijke rol bij de vorming van endocrinologisch inactieve metabolieten. Die metabolieten worden snel uit het plasma geëlimineerd; buiten onveranderd dienogest kan dus geen significante hoeveelheid metabolieten in het humane plasma worden gedetecteerd. Na een eenmalige dosis bedraagt de totale klaring (Cl/F) 3,6 l/u.

### *Eliminatie*

Dienogest heeft een halfwaardetijd van 8,5-10,8 uur. Er worden maar verwaarloosbare hoeveelheden dienogest in onveranderde vorm uitgescheiden via de nieren. Metabolieten van dienogest worden uitgescheiden in de urine en gal in een verhouding van 3:1. De eliminatiehalfwaardetijd van metabolieten is 14,4 uur.

### *Evenwichtstoestand*

De farmacokinetiek van dienogest wordt niet beïnvloed door de serumconcentratie van SHBG-proteïnen. Bij dagelijkse inname stijgt de serumconcentratie van dienogest met factor 1,5 en wordt de evenwichtstoestand bereikt na 4 dagelijkse doses.

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

Niet-klinische gegevens afkomstig van conventioneel onderzoek wijzen niet uit dat herhaalde toediening van het product een speciale risicofactor zou kunnen zijn van genotoxiciteit en carcinogeniciteit behoudens de bovenvermelde feiten die gewoonlijk gerelateerd zijn aan het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva.

Geslachtshormonen kunnen echter wel de groei van specifieke hormoonafhankelijke weefsels en tumoren bevorderen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet

Lactosemonohydraat

Magnesiumstearaat

Maiszetmeel

Povidon 30

Talk

#### Filmomhulling

Opaglos 2 clear, bevat:

Natriumcarmellose

Glucose  
Maltodextrine  
Natriumcitraat dihydraat  
Sojalecithine

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking, verpakkingsgrootten: 21, 3x 21, 6x 21 en 13x 21 filmomhulde tabletten.

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

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Ceres Pharma NV  
Kortrijksesteenweg 1091 bus B  
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

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

BE424767

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

31/07/2012

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

Datum van herziening: 10/2022  
Datum van goedkeuring: 03/2025