

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Noranelle 30 microgram/150 microgram filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 30 microgram ethinylestradiol en 150 microgram levonorgestrel

Hulpstof met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 54,84 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Bruinachtige, ronde, convexe filmomhulde tabletten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Noranelle voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, vooral met die voor veneuze trombo-embolie (VTE), en met hoe het risico op VTE met Noranelle zich verhoudt tot dat met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's), zie rubrieken 4.3 en 4.4.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

In geval van bekende of vermoede zwangerschap mag het gebruik van Noranelle niet worden gestart of voortgezet.

#### *Wijze van toediening*

Oraal gebruik

#### *Dosering*

##### **Hoe wordt Noranelle ingenomen?**

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. Gedurende 21 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen.

Elke volgende verpakking wordt gestart na een tabletvrij interval van 7 dagen waarin er gewoonlijk een dervingsbloeding optreedt. Die begint gewoonlijk 2-3 dagen na de laatste tablet en kan nog aanwezig zijn als de volgende verpakking wordt gestart.

##### **Hoe te starten met Noranelle?**

- *Geen voorafgaand (de vorige maand) gebruik van hormonale anticonceptiva*

De inname van de tabletten moet starten op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw (d.w.z. de eerste dag van haar menstruatie). Het is ook mogelijk om tussen de tweede en de vijfde dag van de menstruatie te starten, maar in dat geval moet de vrouw het advies krijgen om gedurende de eerste 7 dagen een aanvullend niet-hormonaal anticonceptivum te gebruiken.

- *Overschakelen van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (gecombineerd oraal anticonceptivum (COC), vaginale ring of transdermale pleister)*

De vrouw moet Noranelle bij voorkeur starten op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die de werkzame stoffen bevat) van haar vorige COC, maar uiterlijk op de dag na het gebruikelijke tabletvrije interval of het interval met de placebotabletten van haar vorige COC. Als een vaginale ring of een transdermale pleister is gebruikt, moet de vrouw Noranelle bij voorkeur starten op de dag van verwijdering, maar uiterlijk als de volgende ring of pleister zou worden geplaatst.

- *Overschakelen van een methode op basis van progestagenen alleen (pil, injectie of implantaat met alleen progestagenen) of van een spiraaltje (IUS) dat progestagenen afgeeft*

De vrouw kan op elke dag overschakelen van een pil die alleen progestagenen bevat (overschakeling van een implantaat of een spiraaltje op de dag van verwijdering, van een injecteerbaar product als de volgende injectie moet worden gegeven), maar in al die gevallen moet worden aangeraden om gedurende de eerste 7 dagen van inname van de tabletten tevens een barrièremethode te gebruiken.

- *Na een miskraam/abortus in het eerste trimester*

De vrouw mag onmiddellijk starten. Ze hoeft dan geen aanvullende contraceptieve maatregelen te nemen.

- *Na een bevalling of een miskraam/abortus in het tweede trimester*

Aangezien het risico op trombo-embolische voorvallen in de periode direct na de bevalling hoog is, mag bij vrouwen die geen borstvoeding geven of na een miskraam/abortus in het tweede trimester niet eerder dan 28 dagen na de bevalling met de inname van orale anticonceptiemiddelen worden begonnen. Een niet-hormonale anticonceptiemethode moet ook worden gebruikt tijdens de eerste 7 dagen.

Als er echter al geslachtsgemeenschap is geweest, moet de zwangerschap worden uitgesloten vóór het feitelijke begin van het gebruik van het COC of moet de vrouw haar eerste menstruatieperiode afwachten.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

#### *Duur van de inname*

Noranelle kan worden gebruikt zolang een hormonale anticonceptiemethode gewenst is en de voordelen van hormonale anticonceptie opwegen tegen de gezondheidsrisico's (voor meer informatie over regelmatige controles, zie rubriek 4.4).

#### **Beleid bij gemiste tabletten**

Noranelle bevat een lage dosis van beide hormonen. Als gevolg daarvan is de anticonceptiemarge klein als een pil wordt gemist.

Als de gebruikster **minder dan 12 uur** te laat is met de inname van haar tablet is de contraceptieve betrouwbaarheid niet verminderd. De vrouw moet de tablet innemen zodra ze eraan denkt en ze moet de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip innemen.

Als ze een tablet **meer dan 12 uur** te laat heeft ingenomen, kan de contraceptieve bescherming verminderen.

Als de gebruikelijke dervingsbloeding na de vergeten inname niet verschijnt, moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat een nieuwe blisterverpakking wordt gestart.

Het beleid bij vergeten tabletten kan worden gebaseerd op de volgende twee basisregels:

1. Men mag de tabletten nooit langer overslaan dan 7 dagen.
2. De tabletten moeten 7 dagen ononderbroken worden ingenomen voor een adequate onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovariumas.

Daardoor kan men in de dagelijkse praktijk het volgende advies geven:

**• Week 1**

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tezelfdertijd neemt. Daarna neemt ze de tabletten verder op het gebruikelijke tijdstip in. Bovendien moet ze gedurende de volgende 7 dagen een barrièremethode zoals een condoom gebruiken. Als er de voorbije 7 dagen betrekkingen hebben plaatsgevonden, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap. Het risico op een zwangerschap is groter naarmate er meer tabletten vergeten zijn en naarmate dat dichterbij het normale pilvrije interval is gebeurd.

**• Week 2**

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tezelfdertijd neemt. Daarna neemt ze de tabletten verder op het gebruikelijke tijdstip in. Indien de vrouw tijdens de 7 dagen voor de eerste vergeten tablet haar tabletten correct heeft ingenomen, zijn aanvullende contraceptieve maatregelen niet nodig. Als ze echter meer dan 1 tablet heeft gemist, moet de vrouw de raad krijgen om gedurende 7 dagen extra voorzorgsmaatregelen te nemen.

**• Week 3**

Er is een risico op verminderde betrouwbaarheid gezien het aankomende tabletvrije interval van 7 dagen. Door het schema van inname van de tabletten aan te passen, kan echter nog worden voorkomen dat de contraceptieve bescherming afneemt. Als een van de volgende twee opties wordt gevolgd, hoeven er geen extra contraceptieve maatregelen te worden gebruikt op voorwaarde dat de vrouw alle tabletten correct heeft ingenomen de laatste 7 dagen voor de eerste gemiste tablet. Is dat niet het geval dan dient ze de eerste van de twee onderstaande mogelijkheden te volgen en daarenboven extra voorzorgen te nemen tijdens de volgende 7 dagen.

1. De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tezelfdertijd neemt. Daarna neemt ze de tabletten verder op het gebruikelijke tijdstip in. De volgende blisterverpakking moet worden gestart zodra de huidige blisterverpakking is opgebruikt, d.w.z. er mag niet worden gewacht tussen de verpakkingen. Er zal waarschijnlijk geen dervingsbloeding optreden voor het einde van de tweede verpakking, maar er kan tussentijds vaginaal bloedverlies of een doorbraakbloeding optreden tijdens de inname van deze tabletten.
2. De vrouw kan ook de raad krijgen om de inname van de tabletten van de huidige blisterverpakking stop te zetten. Daarna last ze een pilvrij interval van 7 dagen in waarbij de dagen dat ze de tabletten vergeten heeft, inbegrepen zijn. Daarna begint ze aan de volgende blisterverpakking.

Als de vrouw tabletten gemist heeft en geen dervingsbloeding vertoont tijdens het eerste normale tabletvrije interval, moet er rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap.

**Advies in geval van gastro-intestinale stoornissen**

In geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bv. braken of diarree) is het mogelijk dat de absorptie niet volledig is en moeten aanvullende contraceptieve maatregelen worden genomen. Als er braken of ernstige diarree optreedt binnen 3 - 4 uur na inname van de tablet, moet zo snel mogelijk een nieuwe (vervangings-)tablet worden ingenomen. De nieuwe tablet moet zo mogelijk worden ingenomen binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname van de tablet. Als er meer dan 12 uur zijn verlopen, is het advies betreffende gemiste tabletten van toepassing dat wordt gegeven in rubriek 4.2 'Beleid bij gemiste tabletten'. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wenst te veranderen, moet ze de extra tablet(ten) van een andere blisterverpakking innemen.

**Hoe een dervingsbloeding uitstellen**

Om de menstruatie uit te stellen, moet de vrouw doorgaan met een andere blisterverpakking van Noranelle zonder tabletvrij interval. De verlenging kan worden voortgezet zolang gewenst, uiterlijk tot het einde van de tweede verpakking. Tijdens de verlenging kan de vrouw vaker een doorbraakbloeding of spotting vertonen. De regelmatige inname van Noranelle wordt dan hervat na het gebruikelijke tabletvrije interval van 7 dagen.

Om haar menstruatie te verschuiven naar een andere dag van de week dan de vrouw gewoon is met haar huidige schema, kan ze de raad krijgen om het volgende tabletvrije interval in te korten met zoveel dagen als ze wil. Hoe korter het interval, hoe groter de kans dat er geen doorbraakbloeding zal zijn en hoe groter de kans op doorbraakbloeding en vaginaal bloedverlies tijdens de volgende verpakking (net zoals bij het uitstellen van de dervingsbloeding).

### 4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) mogen in de onderstaande gevallen niet worden gebruikt. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens gebruik van CHC's, moet de inname van het product onmiddellijk worden stopgezet.

- Bevestiging of vermoeden van zwangerschap
- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
  - Veneuze trombo-embolie – huidige VTE (onder anticoagulantia) of een voorgeschiedenis daarvan (bijv. diepe veneuze trombose (DVT) of longembolie (PE)).
  - Bekende erfelijke of verworven aanleg tot veneuze trombo-embolie, zoals resistentie tegen APC (waaronder factor V-Leiden), antitrombine III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
  - Zware chirurgie 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 – huidige arteriële trombo-embolie, voorgeschiedenis daarvan (bijv. myocardinfarct) of een prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
  - Cerebrovasculaire ziekte – huidige beroerte, een voorgeschiedenis daarvan of een prodromale aandoening (bijv. transiënte ischemische aanval, TIA)
  - Bekende erfelijke of verworven aanleg voor arteriële trombo-embolie, zoals hyperhomocysteinemie en antifosfolipidenantilichamen (anticardiolineantilichamen, lupus anticoagulans), trombogene valvulopathie of trombogene aritmie.
  - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
  - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of de aanwezigheid van een ernstige risicofactor zoals:
    - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
    - ongecontroleerde hypertensie
    - ernstige dyslipoproteïnemie
    - roken (zie rubriek 4.4)
- Bestaande of eerdere alvleesklierontsteking als deze gepaard gaat met ernstige hypertriglyceridemie
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van ernstige leverziekte zolang de leverfunctiewaarden niet normaal zijn geworden (inclusief Dubin-Johnson- en Rotorsyndroom)
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van levertumoren (goedaardig of kwaadaardig)
- Bekende of vermoede kanker die door geslachtshormonen wordt beïnvloed (bv. van de geslachtsorganen of de borsten)
- Vaginale bloeding van onbekende oorsprong
- Amenorroe van onbekende oorsprong
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Redenen voor de onmiddellijke stopzetting van de inname van Noranelle (zie rubriek 4.3):

- zwangerschap of vermoedelijke zwangerschap

- eerste symptomen van ontsteking van de aderen of symptomen van een mogelijke trombose (inclusief netvliesstrombose), embolie of myocardinfarct (zie "Waarschuwingen" verderop)
- consequent verhoogde bloeddruk met waarden boven 140/90 mmHg. Vernieuwde toediening van COC's kan worden overwogen zodra de bloeddrukwaarden onder antihypertensieve behandeling zijn genormaliseerd.
- geplande operaties (ten minste 4 weken van tevoren) en/of langere periodes van immobilisatie (bijv. na ongevallen). De toediening mag niet eerder dan 2 weken na volledige remobilisatie worden hervat.
- eerste optreden of verergering van een migraine
- als er ongewoon vaak hoofdpijn optreedt, continu of sterk, of als zich plotselinge focale neurologische symptomen ontwikkelen (mogelijke eerste tekenen van een beroerte)
- ernstige bovenbuikpijn, leververgroting of symptomen van intra-abdominale bloedingen (mogelijke aanwijzingen voor een levertumor)
- het optreden van geelzucht, hepatitis, gegeneraliseerde pruritus, cholestase en abnormale leverwaarden. Steroïde hormonen worden in verminderde mate gemetaboliseerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie.
- acute ontsporing van diabetes mellitus
- verschijnen of opnieuw verschijnen van porfyrieën

Ziekten/risicofactoren die een speciale medische controle vereisen:

- roken
- vrouwen ouder dan 35 jaar (zie "Waarschuwingen" verderop)
- zwaarlijvigheid
- hart- en nieraandoeningen, omdat de werkzame stof ethinylestradiol kan leiden tot vochtretentie
- oppervlakkige flebitis, een sterke neiging tot spataderen, perifere doorbloedingsstoornissen, aangezien deze in verband kunnen worden gebracht met het optreden van trombose
- verhoging van de bloeddruk (boven 140/90 mmHg)
- migraine
- depressie
- epilepsie. Bij een toename van epileptische aanvallen met Noranelle moet het gebruik van andere anticonceptiemethoden worden overwogen
- verminderde glucosetolerantie / diabetes mellitus. Omdat combinatie-OAC's de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie kunnen beïnvloeden, kan de vereiste dosis insuline of andere antidiabetica veranderen
- vetstofwisselingsstoornissen. Levonorgestrel, de progestinefractie in ethinylestradiol/Levonorgestrel, kan leiden tot een toename van lipoproteïnen met een lage dichtheid (LDL). De dosering van een bestaande lipidenverlagende therapie moet indien nodig worden gewijzigd. Bij gebruiksters met lipidenstofwisselingsstoornissen kan ethinylestradiol, het oestrogeengehalte, leiden tot ernstige verhogingen van plasmatriglyceriden en vervolgens tot pancreatitis en andere complicaties (zie rubriek 4.3)
- bij vrouwen met ongecontroleerde dyslipidemie moeten alternatieve anticonceptiemethoden worden overwogen
- sikkelcelanemie
- chorea minor (Sydenham)
- eerdere leverziekten
- galblaasaandoening
- fibromen in de baarmoeder
- chronische inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa)
- otosclerose
- Lupus erythematosus
- hemolytisch-uremisch syndroom
- langdurige immobilisatie (zie ook onder "Redenen voor onmiddellijke stopzetting van inname").

### **Waarschuwingen**

Als een van de hierna vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig is, moet met de vrouw worden besproken of Noranelle geschikt is voor haar.

Bij ontstaan of verergering van een van die aandoeningen of risicofactoren moet de vrouw de raad krijgen contact op te nemen met haar arts om na te gaan of het gebruik van Noranelle moet worden stopgezet.

### Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Bij gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (CHC) is het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) groter dan bij niet-gebruik. Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, gaan gepaard met het laagste risico op VTE. Het risico op VTE is het hoogst gedurende het eerste jaar van gebruik.

**De beslissing om Noranelle te gebruiken, mag alleen worden genomen na een gesprek met de vrouw, waarbij ervoor wordt gezorgd dat zij het volgende begrijpt:**

- het risico op VTE bij gebruik van Noranelle,
- hoe haar bestaande individuele risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het eerste jaar van gebruik.

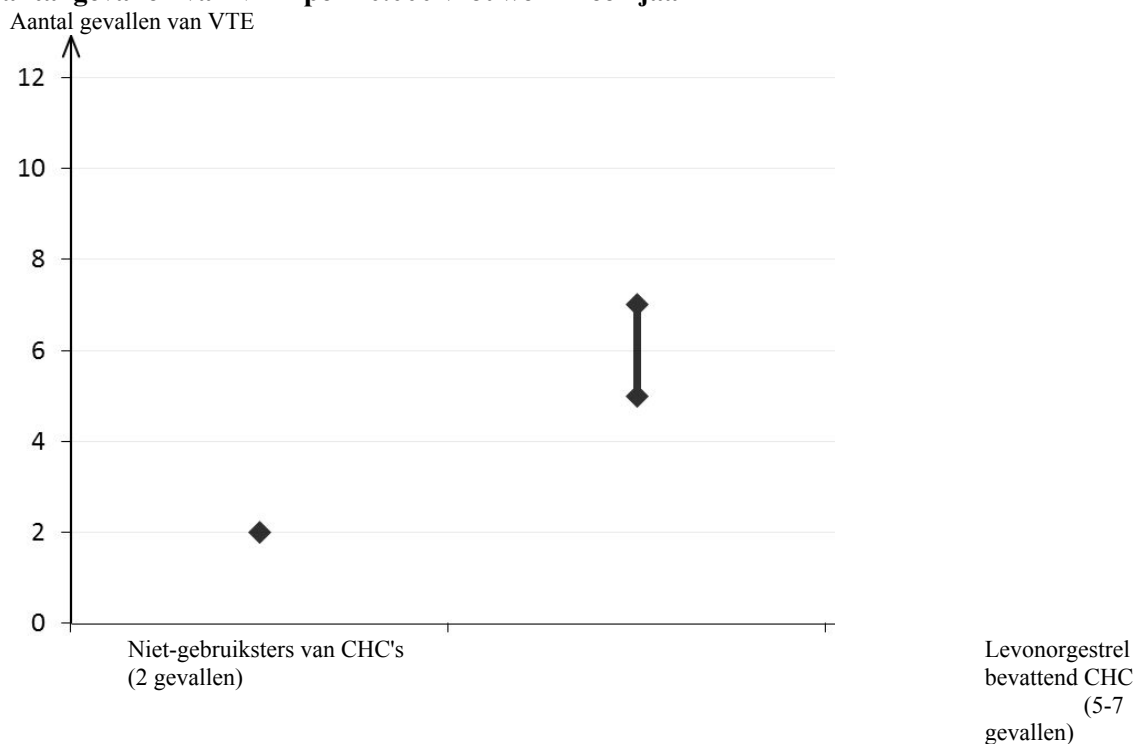
**Er is ook bewijs dat het risico toeneemt als het gebruik van een CHC wordt hervat na een onderbreking van 4 weken of meer.**

Op de 10.000 vrouwen die geen CHC gebruiken en niet zwanger zijn, zullen er in één jaar tijd ongeveer 2 een VTE ontwikkelen. Het risico bij een individuele vrouw kan echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie verder).

Op de 10.000 vrouwen die een CHC met levonorgestrel gebruiken en niet zwanger zijn, zullen er in één jaar tijd ongeveer 6<sup>1</sup> een VTE ontwikkelen.

Het aantal VTE's per jaar is lager dan het aantal dat wordt verwacht gedurende zwangerschap of de postpartumperiode. Een VTE kan in 1-2% van de gevallen fataal zijn.

### Aantal gevallen van VTE per 10.000 vrouwen in één jaar



In zeer zeldzame gevallen is bij gebruiksters van CHC's melding gemaakt van trombose in andere bloedvaten, bv. aders en slagaders van de lever, het mesenterium, de nieren en de retina.

<sup>1</sup> Middelste punt van het bereik van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor CHC's die levonorgestrel bevatten versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

*Risicofactoren voor VTE*

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij CHC-gebruiksters kan substantieel verhoogd zijn als een vrouw additionele risicofactoren heeft, vooral als ze meerdere risicofactoren heeft (zie tabel).

Noranelle is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een hoog risico heeft op een veneuze trombose (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 moet haar totale risico op VTE in overweging worden genomen. Als de baten-risicobalans negatief geacht wordt, mag een CHC niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

**Tabel: Risicofactoren voor VTE**

<b>Risicofactor</b>	<b>Toelichting</b>
Obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m <sup>2</sup> )	Het risico stijgt substantieel naarmate de BMI hoger is. Dient vooral in overweging te worden genomen als er nog andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, een zware operatie, een operatie van de benen of het bekken, neurochirurgie of zwaar trauma.  Opm.: tijdelijke immobilisatie waaronder vliegvlucht >4 uur kan eveneens een risicofactor zijn voor VTE, vooral bij vrouwen met nog andere risicofactoren	In deze situaties wordt aangeraden het gebruik van de pil te staken (in geval van electieve chirurgie minstens vier weken van tevoren) en deze pas twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er moet een andere anticonceptiemethode worden gebruikt om een ongewenste zwangerschap te voorkomen.  Antitrombosebehandeling moet worden overwogen als het gebruik van Noranelle niet vooraf werd gestaakt.
Positieve familiale voorgeschiedenis (veneuze trombo-embolie is ooit opgetreden bij een broer/zus of ouder, vooral op een relatief jonge leeftijd, bv. jonger dan 50 jaar).	Als een erfelijke predispositie wordt vermoed, dient de vrouw naar een specialist te worden verwezen voor advies voordat besloten wordt een CHC te gebruiken.
Andere medische aandoeningen die in verband gebracht worden 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
In de eerste 4 weken na een geboorte of een miskraam in het tweede trimester	Zie ook rubriek 4.2

Er bestaat geen consensus over de mogelijke rol van spataders en oppervlakkige tromboflebitis bij het optreden of verergeren van veneuze trombose.

Er moet rekening worden gehouden met het hogere risico op trombo-embolie gedurende de zwangerschap en vooral tijdens het 6 weken durende puerperium (voor informatie over 'Zwangerschap en borstvoeding' zie rubriek 4.6).

*Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)*

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de gezondheidswerker in te lichten dat ze een CHC gebruiken.

Mogelijke symptomen van diepe veneuze trombose (DVT) zijn:

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

Mogelijke symptomen van longembolie (PE) zijn:

- plotseling optreden van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling optreden van hoest, mogelijk gepaard gaand met hemoptoë;
- scherpe pijn op de borst;
- ernstige ijlhoofdigheid of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bv. ‘kortademigheid’, ‘hoesten’) zijn niet-specifiek en kunnen verkeerd worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bv. luchtweginfecties). Andere mogelijke tekenen van een vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en een lichte blauwe verkleuring van een lidmaat.

Als er een occlusie optreedt in het oog, kunnen de symptomen uiteenlopen van pijnloos wazig zien met mogelijk progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

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

Volgens epidemiologische studies verhoogt het gebruik van CHC's het risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) en cerebrovasculaire accidenten (bijv. transiënte ischemische aanval, beroerte). Een arteriële trombo-embolie kan fataal zijn.

#### *Risicofactoren voor ATE*

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties en op een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van CHC's is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie tabel). Noranelle is gecontra-indiceerd indien een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft die haar risico op arteriële trombose verhogen (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 moet haar totale risico in overweging worden genomen. Als de baten-risicobalans negatief geacht wordt, mag een CHC niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

**Tabel: Risicofactoren voor ATE**

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen moeten het advies krijgen om niet te roken als ze een CHC willen gebruiken. Vrouwen ouder dan 35 jaar die doorgaan met roken dienen een dringend advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode te gebruiken.
Hypertensie	
Obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Het risico stijgt substantieel naarmate de BMI hoger is. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren.
Positieve familiale voorgeschiedenis (arteriële trombo-embolie is ooit opgetreden bij een broer/zus of ouder, vooral op een relatief jonge leeftijd, bv. jonger dan 50 jaar).	Als een erfelijke predispositie wordt vermoed, dient de vrouw naar een specialist te worden verwezen voor advies voordat besloten wordt een CHC te gebruiken
Migraine	Een stijging van de frequentie of de ernst van migraine tijdens CHC-gebruik (mogelijk een voorbode van een cerebrovasculair voorval) kan een reden zijn voor onmiddellijke stopzetting

Risicofactor	Toelichting
Andere medische aandoeningen die in verband gebracht worden met vasculaire bijwerkingen	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

### *Symptomen van ATE*

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de gezondheidswerker in te lichten dat ze een CHC gebruiken.

Mogelijke symptomen van een cerebrovasculair accident zijn:

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van het gezicht, een arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge problemen met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, problemen met spreken of begrijpen;
- plotselinge problemen met zien in één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- bewustzijnsverlies of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Voorbijgaande symptomen wijzen erop dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.

Mogelijke symptomen van een myocardinfarct (MI) zijn:

- pijn, ongemak, drukkend, zwaar, beklemmend of vol gevoel in de borst, arm, of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- een vol gevoel, indigestie of naar adem snakken;
- zweten, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

## • Tumoren

### *Baarmoederhals*

In sommige epidemiologische studies is bij vrouwen die gedurende lange tijd COC's gebruikten (> 5 jaar) een verhoogd risico op cervixkanker gemeld. Er blijft echter discussie bestaan over de mate waarin die bevinding toe te schrijven is aan versturende effecten zoals seksueel gedrag en andere factoren zoals het humaan papillomavirus (HPV).

### *Borst*

In een meta-analyse van 54 epidemiologische studies werd een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) op borstkanker waargenomen bij vrouwen die op dat moment COC's gebruiken. Het extra risico verdwijnt geleidelijk over een periode van 10 jaar na het beëindigen van het COC. Aangezien borstkanker bij vrouwen jonger dan 40 jaar zelden voorkomt, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij huidige of vroegere gebruiksters van COC's klein ten opzichte van het totale borstkankerrisico. Deze studies tonen geen oorzakelijk verband aan. Het waargenomen patroon van verhoogd risico is mogelijk toe te schrijven aan een snellere diagnose van borstkanker bij COC-gebruiksters, de biologische effecten van COC's of een combinatie van beide. Borstkankers die gediagnosticeerd werden bij vrouwen die ooit een COC hebben gebruikt, zijn klinisch vaak minder ver gevorderd dan kankers gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een COC gebruikt hebben.

### *Lever*

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

- **Andere aandoeningen**

*Hypertriglyceridemie*

Vrouwen met hypertriglyceridemie of een positieve familiale anamnese daarvan kunnen een hoger risico lopen op pancreatitis tijdens gebruik van COC's.

*Hypertensie*

Hoewel een geringe verhoging van de bloeddruk gemeld is bij veel vrouwen die COC's gebruiken, is er zelden sprake van een klinisch relevante bloeddrukstijging. Alleen in deze zeldzame gevallen is een onmiddellijke stopzetting van het gebruik van een COC gerechtvaardigd. Indien tijdens het gebruik van een COC, bij een vooraf bestaande hypertensie, constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante stijging van de bloeddruk niet adequaat reageren op een behandeling met antihypertensiva, moet het COC worden gestaakt. Indien wenselijk kan het gebruik van het COC worden hervat als er met een antihypertensieve behandeling normale bloeddrukwaarden bereikt kunnen worden.

*Depressie*

Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

*Angioedema*

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

*Stoornissen in de leverfunctie*

Bij acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kan het nodig zijn het gebruik van COC's te staken totdat de leverfunctieparameters weer normaal zijn. Als er opnieuw cholestatische geelzucht en/of cholestase-gerelateerde pruritus optreedt nadat die eerder tijdens een zwangerschap of bij eerder gebruik van geslachtshormonen optrad, moet het gebruik van COC worden stopgezet.

*Cholestase*

Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van cholestase of het optreden van cholestase tijdens een eerdere zwangerschap, is de kans groter dat deze aandoening optreedt bij het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva.

Indien deze patiënten een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken, moeten ze zorgvuldig worden gemonitord en als de aandoening terugkeert, moet het gebruik van het orale anticonceptivum worden stopgezet.

*Chloasma*

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

*Oogziekte*

Er zijn gevallen van trombose van de netvliesvaten gemeld bij gebruik van COC's, wat kan leiden tot gedeeltelijk of zelfs volledig verlies van het gezichtsvermogen. Bij tekenen of symptomen, zoals veranderingen in het gezichtsvermogen, uitpuilen van de oogbol, dubbelzien, papiloedeem of vasculaire veranderingen in het netvlies, moet het gebruik van COC's worden gestaakt en moet de oorzaak onmiddellijk worden vastgesteld.

*Overige informatie*

Hoewel COC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en de glucosetolerantie, zijn er geen aanwijzingen dat het therapeutische schema moet worden gewijzigd bij diabetespatiënten

die lage doses COC's gebruiken (met < 0,05 mg ethinylestradiol). Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden gevolgd, vooral in de beginfase van het gebruik van COC's.

Verslechtering van endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa werd gemeld tijdens COC-gebruik.

De volgende aandoeningen kunnen optreden of verslechteren tijdens de zwangerschap en bij gebruik van COC's, maar de aanwijzingen van een verband met het gebruik van COC's zijn niet-conclusief: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch-uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerde gehoordaling.

#### *Belangrijke informatie over andere hulpstoffen van Noranelle*

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

#### **Klinisch onderzoek/raadpleging**

Voor men Noranelle start of opnieuw start is een volledige medische voorgeschiedenis (met inbegrip van familiale anamnese) vereist en moet zwangerschap uitgesloten zijn. Met moet de bloeddruk meten en een lichamelijk onderzoek doen op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk dat de vrouw wordt gewezen op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Noranelle in vergelijking met andere CHC's, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet de instructie krijgen de bijsluiter zorgvuldig te lezen en de adviezen op te volgen. Hoe vaak en op welke wijze de vrouw achteraf wordt onderzocht, hangt af van de bestaande praktijkrichtlijnen en moet aan elke vrouw afzonderlijk worden aangepast.

Vrouwen moeten gewaarschuwd worden dat hormonale anticonceptiva geen bescherming bieden tegen hiv-infectie (aids) of tegen andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

#### **Verminderde betrouwbaarheid**

De doeltreffendheid van COC's kan verminderen in geval van bv. gemiste tabletten (zie rubriek 4.2), gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2) of concomiterende medicatie (zie rubriek 4.5).

Als een combinatie van COC's en sint-janskruid wordt gebruikt, wordt een bijkomende niet-hormonale anticonceptiemethode aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### **Verminderde cycluscontrole**

Bij alle COC's kan onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden. Een evaluatie van een onregelmatige bloeding heeft dan ook maar zin na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli. Onregelmatige bloedingen (spotting of doorbraakbloedingen) gedurende de eerste zes maanden van gebruik werden gemeld bij meer dan 50% van de vrouwen die orale anticonceptiva met ethinylestradiol/levonorgestrel gebruikten.

Als de onregelmatige bloedingen aanhouden of optreden na vroegere regelmatige cycli, moet aan niet-hormonale oorzaken worden gedacht en zijn geschikte diagnostische maatregelen geïndiceerd om kanker of zwangerschap uit te sluiten. Die kunnen een curettage omvatten.

Als beide zijn uitgesloten, kan Noranelle opnieuw worden ingenomen of kan de vrouw overschakelen op een ander preparaat. Als het COC niet regelmatig wordt ingenomen of in combinatie met bepaalde andere geneesmiddelen wordt ingenomen, kan er tijdens de cyclus een bloeding optreden, wat een indicatie kan zijn voor een verminderde anticonceptieve werking (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Bij sommige vrouwen kan de dervingsbloeding achterwege blijven tijdens het tabletvrije interval. Als de vrouw het COC heeft ingenomen volgens de aanwijzingen van rubriek 4.2 is een zwangerschap

onwaarschijnlijk. Als het COC echter niet volgens deze aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven dervingsbloeding of als de dervingsbloeding twee keer uitblijft, dan moet men een zwangerschap uitsluiten voordat het COC verder mag worden gebruikt.

Het kan langer duren voor een normale cyclus terugkeert nadat de hormonale anticonceptiemiddelen zijn gestopt. Bij sommige vrouwen kan amenorroe (mogelijk met anovulatie) of oligomenorroe voorkomen, vooral als deze cyclusstoornissen eerder zijn opgetreden.

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

Opm.: De voorschrijfinformatie van de concomiterende geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

- **Effecten van andere geneesmiddelen op Noranelle**

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

##### Aanpak

Enzyminductie kan al na enkele dagen behandeling worden waargenomen. Maximale enzyminductie wordt in het algemeen binnen enkele weken gezien. Na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel kan de enzyminductie gedurende ongeveer 4 weken aanhouden.

##### *Kortetermijnbehandeling*

Vrouwen die met enzyminducerende geneesmiddelen worden behandeld, moeten tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode gebruiken naast het COC. De barrièremethode moet worden gebruikt tijdens de hele periode waarin het concomiterende geneesmiddel wordt toegediend en gedurende 28 dagen na stopzetting hiervan. Als de behandeling met het geneesmiddel nog voortduurt als de laatste tablet in de COC-verpakking is ingenomen, moet meteen na deze verpakking met een nieuwe verpakking van het COC gestart worden zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

##### *Langetermijnbehandeling*

Bij vrouwen die een langetermijnbehandeling krijgen met stoffen die de leverenzymen induceren, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aanbevolen.

##### *Verminderde absorptie*

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

De volgende interacties werden in de literatuur gerapporteerd.

##### *Stoffen die de klaring van COC's verhogen (verminderde werkzaamheid van COC's door enzyminductie), bv.:*

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

Kruidensupplementen die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, mogen niet gelijktijdig met Noranelle tabletten worden gebruikt, omdat deze de anticonceptieve werking van Noranelle kunnen verminderen. Doorbraakbloedingen en onbedoelde zwangerschappen zijn gemeld. Het enzym-inducerende effect kan tot 2 weken na beëindiging van de behandeling met sint-janskruid duren.

##### *Stoffen met variabele effecten op de klaring van COC's:*

Wanneer ze gelijktijdig met COC's worden toegediend, kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, waaronder combinaties met HCV-

remmers de plasmaconcentratie van oestrogeen of van progestine verhogen of verlagen. Het netto-effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijfinformatie van concomiterende hiv-/HCV-geneesmiddelen worden geraadpleegd om mogelijke interacties en relevante aanbevelingen te identificeren. In geval van twijfel dient een aanvullende barrièremethode voor anticonceptie te worden gebruikt door vrouwen die een behandeling krijgen met een proteaseremmer of een non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

De volgende werkzame stoffen kunnen de serumconcentratie van de seksuele steroïden in Noranelle (enzymremmers) verhogen

- werkzame stoffen die ethinyloestradiol in de maag/darmwand belemmeren, zoals ascorbinezuur of paracetamol
- atorvastatine (verhoging van de AUC van ethinyloestradiol met 20%)
- werkzame stoffen die de microsomale enzymen in de lever afremmen (sterke en matige CYP3A4-remmers), zoals imidazool-antimycotica (bijv. itraconazool, voriconazool, fluconazool), verapamil, macroliden (bijv. claritromycine, erytromycine, troleandomycine), diltiazem en grapefruitsap kunnen het plasmagehalte van oestrogeen of progestageen of beide verhogen.

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

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

Concomiterende toediening van krachtige CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentratie van oestrogeen, progestine of beide verhogen.

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

- **Effecten van Noranelle op andere geneesmiddelen**

Troleandomycine kan het risico op intrahepatische cholestase verhogen als het gelijktijdig met een combinatie van COC's wordt toegediend.

COC's kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. De plasma- en weefselconcentraties kunnen dan ook stijgen (bv. ciclosporine) of dalen (bv. lamotrigine).

Noranelle kan de stofwisseling van andere werkzame stoffen beïnvloeden:

- door middel van remming van de levermicrosomale enzymen, wat resulteert in verhoogde serumconcentraties van werkzame stoffen zoals diazepam (en een aantal andere benzodiazepinen), cyclosporine, theofylline, melatonine, tizanidine en glucocorticoïden
- door de inductie van leverglucuronidatie waardoor het serumgehalte van bijvoorbeeld clofibrat, morfine, lorazepam (en enkele andere benzodiazepinen) en lamotrigine afneemt.

*In vitro* is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP 2C19, CYP 1A1 en CYP 1A2, evenals een mechanisme-gebaseerde remmer van CYP3A4 / 5, CYP 2C8 en CYP 2J2. In klinische studies leidde het gebruik van een hormonaal anticonceptivum met ethinylestradiol niet tot een toename, of tot slechts een geringe toename van de plasmaconcentraties van CYP3A4-substraten (zoals midazolam) terwijl de plasmaconcentraties van CYP1A2-substraten licht (bv. theofylline) of matig (bv. tizanidine) konden toenemen.

De behoefte aan insuline of andere orale antidiabetica kan anders zijn als gevolg van een verandering in de glucosetolerantie.

- **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 moeten gebruiksters van Noranelle overschakelen op een andere contraceptiemethode (bv. contraceptie met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen wordt gestart. Noranelle kan 2 weken na beëindiging van de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen worden hervat.

- **Laboratoriumonderzoek**

Het gebruik van contraceptieve steroïden kan invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratoriumtests, waaronder biochemische parameters van de lever-, de schildklier-, de bijnier- en de nierfunctie, de plasmaspiegels van (drager)eiwitten, zoals corticosteroïdbindende globuline en lipiden-/lipoproteïne fracties, parameters van het koolhydraatmetabolisme en parameters van de stolling en de fibrinolyse. De veranderingen blijven doorgaans binnen de normale laboratoriumwaarden. Het type en de omvang van de effecten zijn deels afhankelijk van de dosis van de gebruikte hormonen.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### *Zwangerschap*

Noranelle is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Voordat met de medicatie wordt begonnen, moet zwangerschap worden uitgesloten.

Indien zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Noranelle, moet het preparaat onmiddellijk worden stopgezet.

Gegevens van een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen tonen aan dat levonorgestrel alleen geen nadelige effecten heeft op de foetus.

Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Ongewenste effecten op de ontwikkeling van de urogenitale tractus als gevolg van de hormonale werking van de werkzame stoffen kunnen niet worden uitgesloten. De meeste epidemiologische studies naar onbedoelde foetale blootstelling aan combinaties van gestagenen en oestrogenen hebben echter geen teratogene of foetotoxische effecten aangetoond.

##### *Borstvoeding*

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding omdat het de melkproductie kan verminderen en kleine hoeveelheden werkzame stoffen kunnen worden uitgescheiden in de melk. Bijwerkingen zoals geelzucht en borstvergroting zijn gemeld bij kinderen die borstvoeding kregen. Indien mogelijk moeten niet-hormonale anticonceptiemethoden worden gebruikt totdat de moeder volledig gestopt is met het geven van borstvoeding.

Het verhoogde risico op VTE in de postpartumperiode moet in overweging worden genomen voordat Noranelle opnieuw wordt gebruikt na een onderbreking (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

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

Er werden geen effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken waargenomen bij vrouwen die COC's gebruikten.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De toediening van gecombineerde orale anticonceptiemiddelen gaat gepaard met een verhoogd risico op:

- arteriële en veneuze trombo-embolische aandoeningen (bv. veneuze trombosen, longembolieën, cerebrovasculaire aandoeningen [ischemische en hemorrhagische beroerte, kortstondige ischemische aanvallen], hartaanval)
- goedaardige levertumoren (bijv. focale nodulaire hyperplasie, leveraandoom)
- intra-epitheliale cervicale neoplasieën en baarmoederhalscarcinoom
- borstkanker

Zie rubriek 4.4 voor meer informatie.

De meest voorkomende ( $\geq 1/10$ ) bijwerkingen die met het gebruik van Noranelle in verband zijn gebracht zijn hoofdpijn (met inbegrip van migraine), spotting en doorbraakbloedingen.

Verder werden ook de volgende bijwerkingen gemeld bij gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva die ethinylestradiol/levonorgestrel bevatten. De volgende categorieën werden gedefinieerd om de frequentie van de bijwerkingen weer te geven:

Frequentie van bijwerkingen:

Zeër vaak:  $\geq 1/10$

Vaak:  $\geq 1/100$  tot  $< 1/100$

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

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Zeër vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeër zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		vaginitis, met inbegrip van candidiase				
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)					hepatocelulair carcinoom	
Immuunsysteem aandoeningen				allergische reacties, angio-oedeem*, ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties met respiratoire en circulatoire symptomen, overgevoeligheid		Verergering van de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			veranderde eetlust (toegenomen of verminderd) glucose-intolerantie			
Psychische stoornissen		stemmingsschommelingen waaronder depressie; verandering van de libido				
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn (inclusief migraine)	zenuwachtigheid, stupor, duizeligheid				

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Zeerv vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeerv zelden	Niet bekend
	e)					
Oogaandoeningen				onverenigbaarheid met contactlenzen		
Maag-darmstelselaandoeningen		misselijkheid, braken, buikpijn	buikkrampen en opgezette buik, diarree			
Lever- en galaandoeningen				cholestatische geelzucht		
Huid- en onderhuidaandoeningen		acne	huiduitslag, chloasma (melasma), mogelijk persistent, hirsutisme, alopecia, urticaria	erythema nodosum, erythema multiforme		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	spottig, doorbraakbloedingen	pijn in de borsten, gevoeligheid van de borsten, secretie uit de melkklieren, dysmenorroe, veranderingen van de menstruatie, veranderingen van de baarmoederhals en het cervixslijm, amenorroe	Zwelling van de borst			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		vochtophoping /oedeem				
Bloedvataandoeningen				VTE ATE		
Onderzoeken		gewichtsveranderingen (stijging of daling)	verhoogde bloeddruk, veranderingen van de bloedlipidenspiegels met inbegrip van hypertriglyceridemie	Daling van de plasmaconcentratie van foliumzuur (een behandeling met COC's kan de plasmaconcentratie van foliumzuur verlagen. Als er kort na stopzetting van het orale anticonceptivum een zwangerschap optreedt, kunnen verlaagde foliumzuurwaarden klinisch relevant zijn.)		

Verder zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd met het gebruik van COC's. Op basis van de meldingen kan niet worden berekend hoe vaak deze bijwerkingen voorkomen.

- ontsteking van de oogzenuw (die tot gedeeltelijk of volledig visusverlies kan leiden), trombose van de retinale vaten
- verergering van spataders
- pancreatitis met gelijktijdige ernstige hypertriglyceridemie
- ischemische colitis

- leverbeschadiging (bijv. hepatitis, leverfunctiestoornis)
- galblaasziekte, met inbegrip van galstenen (COC's kunnen een galbaasziekte uitlokken of een bestaande galblaasziekte verergeren)
- hemolytisch-uremisch syndroom
- herpes gestationis
- otosclerose
- verergering van systemische lupus erythematoses
- verergering van porfyrie
- verergering van de chorea van Sydenham
- verergering van depressie
- chronisch inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa)
- endometriose, baarmoederfibrilleren
- epilepsie.

### 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - email: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Er waren geen meldingen van ernstige bijwerkingen als gevolg van overdosering. Symptomen van een overdosering met orale anticonceptiva kunnen zijn: misselijkheid, braken, gevoelige borsten, duizeligheid, maagpijn, slaperigheid/vermoeidheid; vaginaal bloedverlies kan optreden bij vrouwen en meisjes. Er zijn geen antidota en verdere behandeling moet symptomatisch zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties  
ATC-code: G03AA07

Er zijn klinische studies uitgevoerd met een ander oraal combinatieanticonceptivum dat ethinylestradiol/levonorgestrel 20 microgram/100 microgram bevat bij in het totaal 2.498 vrouwen tussen 18 en 40 jaar oud. De Pearl-index die op basis van die studies werd berekend, bedroeg ongeveer 0,69 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,30 – 1,36) gebaseerd op 15.026 cycli in het totaal.

#### *Werkingsmechanisme*

Het contraceptieve effect van Noranelle is gebaseerd op een interactie van verschillende factoren. Daarvan worden remming van de ovulatie en veranderingen van het baarmoederhalslijm als de belangrijkste beschouwd.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Levonorgestrel

##### *Absorptie*

Levonorgestrel wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd en de maximale serumconcentraties van levonorgestrel van ongeveer 4,9 ng/ml worden bereikt ongeveer 1-2 uur na inname. De biologische beschikbaarheid is bijna 101%.

##### *Distributie*

De serumconcentraties van levonorgestrel dalen in twee fasen. De terminale fase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 25 uur.

Levonorgestrel is gebonden aan serumalbumine en sex hormone binding globulin (SHBG). Slechts 1,1% van de totale concentratie van het geneesmiddel in het serum is vrij steroïd, ongeveer 65% is specifiek gebonden aan SHBG en ongeveer 35% is aspecifiek gebonden aan albumine.

Ethinylestradiol induceert een stijging van het SHBG, wat de relatieve verdeling van levonorgestrel in meerdere proteïne fracties beïnvloedt. De inductie van het bindende eiwit veroorzaakt een stijging van de aan SHBG gebonden fractie en een daling van de aan albumine gebonden fractie. Het ogenschijnlijk distributievolume van levonorgestrel is 129 l na één toediening.

#### *Biotransformatie*

Levonorgestrel vooral gemetaboliseerd door reductie van de  $\Delta 4$ -3-oxogroep en hydroxilering op positie 2 $\alpha$ , 1 $\beta$  en 16 $\beta$  en daarna conjugatie. De in het bloed circulerende metaboliëten zijn vooral 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -tetrahydrolevonorgestrelsulfaten, terwijl het vooral als glucuronide wordt uitgescheiden. Een deel van het onveranderde levonorgestrel circuleert ook als 17 $\beta$ -sulfaat. De metabole klaring kan interindividueel heel sterk variëren en dat kan een gedeeltelijke verklaring zijn voor de sterke schommelingen in levonorgestrelconcentraties die worden waargenomen bij gebruiksters.

#### *Eliminatie*

Levonorgestrel en zijn metaboliëten worden merendeels uitgescheiden met de urine (40%-68%) en voor ongeveer 16%-48% in de feces.

### **Ethinylestradiol**

#### *Absorptie*

Per os toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Pieksrumconcentraties van ongeveer 54,4 pg/ml worden bereikt binnen eerste 2 uur na toediening van de tablet. Tijdens de absorptie en het eerstestapgemetabolisme door de lever wordt ethinylestradiol sterk gemetaboliseerd, wat resulteert in een gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 40-45% (interindividuele variatie ongeveer 20-65%). De relatieve biologische beschikbaarheid in vergelijking met een waterige oplossing is 99%.

#### *Distributie*

De serumconcentraties van ethinylestradiol dalen in twee fasen, gekenmerkt door een halfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 1 uur en van 10-20 uur.

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

#### *Biotransformatie*

Ethinylestradiol ondergaat presystemische conjugatie in de dunne darmmucosa en de lever.

Ethinylestradiol wordt vooral gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering, maar er worden allerhande gehydroxyleerde en gemethyleerde metaboliëten gevormd, en die zijn aanwezig als vrije metaboliëten of als conjugaten met glucuroniden en sulfaat. Ethinylestradiol wordt enterohepatisch gecirculeerd.

#### *Eliminatie*

Ethinylestradiol wordt niet onveranderd uitgescheiden. De metaboliëten worden in de urine en gal uitgescheiden in een 4:6-verhouding.

#### *Biologische beschikbaarheidsstudie*

Een onderzoek naar biologische beschikbaarheid, uitgevoerd in 2004 bij 16 proefpersonen, toonde de volgende resultaten met betrekking tot de farmacokinetische doelcriteria  $C_{\max}$  (maximale plasmaconcentratie),  $t_{\max}$  (tijd van maximale plasmaconcentratie) en  $AUC_{0-\infty}$  (gebied onder de curve) voor ethinylestradiol (EE) en levonorgestrel (LNG).

Zie tabel.

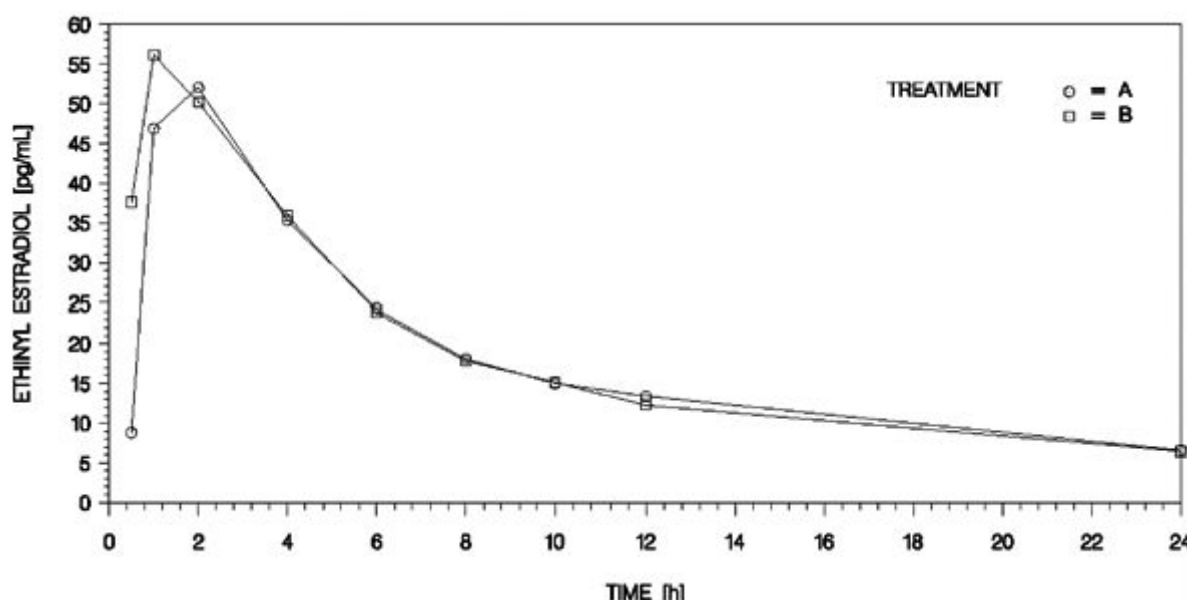
Figuren 1a en 1b tonen de gemiddelde plasmaconcentratie-tijdcurven bepaald in deze onderzoeken.

Farmacokinetische parameters	Vorbereitung van de test		Waterige oplossing	
	EE	LNG	EE	LNG
$C_{\max}$ [pg/mL]	54,44	4024,88	57,32	4934,06
	(22,89)	(38,32)	(24,08)	(44,68)
$t_{\max}$ [h]	1,54	1,05	1,24	0,60
	(30,87)	(23,48)	(60,75)	(35,22)
$AUC_{0-\infty}$ [pg x h/mL]	576,82	44835,98	584,01	40429,62
	(29,09)	(29,25)	(21,51)	(40,37)

Specificatie van de getallen als meetkundig gemiddelde en variatiecoëfficiënt.

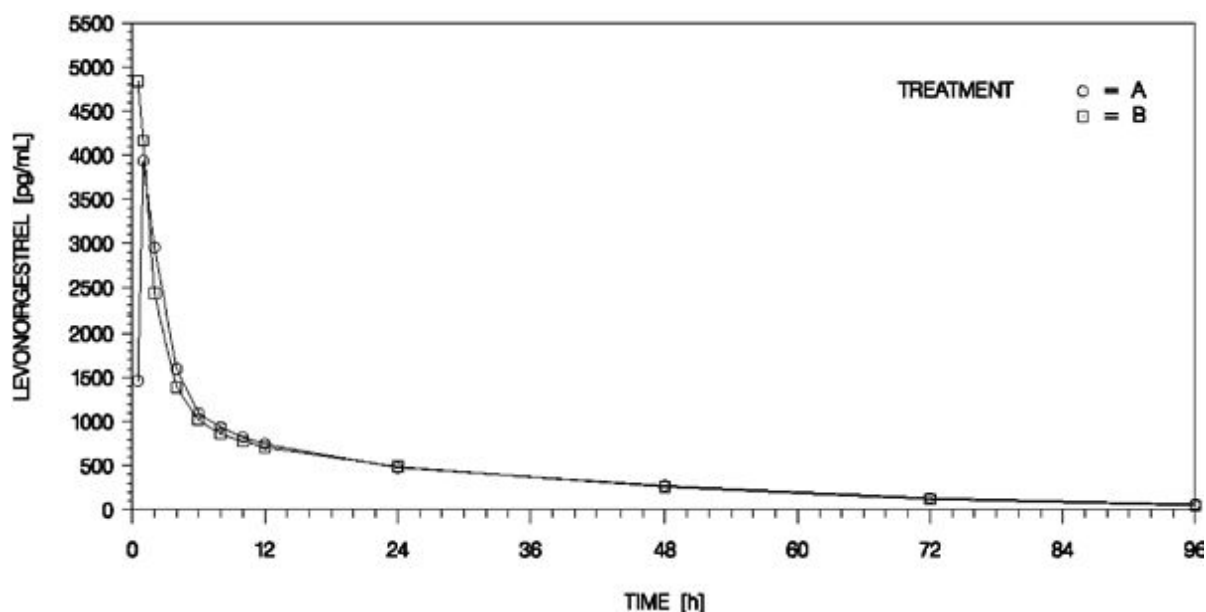
Vorbereitung van de test: Eenmalige p.o.-applicatie van één gecoat tablet van Noranelle met 150 µg levonorgestrel en 30 µg ethinylestradiol.

Waterige oplossing: Eenmalige p.o. toediening van 30 ml oplossing met 150 µg levonorgestrel en 30 µg ethinylestradiol.



Figuur 1a: Gemiddelde plasmaspiegels van ethinylestradiol vergeleken met een waterige oplossing in een concentratietijddiagram

- A. A. Eenmalige p.o. toediening van één gecoat tablet van ethinylestradiol/Levonorgestrel die 150 µg levonorgestrel en 30 µg ethinylestradiol bevat
- B. B. Eenmalige p.o.-toepassing van 30 ml waterige oplossing met 150 µg levonorgestrel en 30 µg ethinylestradiol.



Figuur 1b: Gemiddelde plasmaspiegels van levonorgestrel vergeleken met een waterige oplossing in een concentratietijddiagram

- C. Eenmalige p.o.-applicatie van één gecoate tablet van ethinylestradiol/Levonorgestrel met 150 µg levonorgestrel en 30 µg ethinylestradiol
- D. Eenmalige p.o.-toepassing van 30 ml waterige oplossing met 150 µg levonorgestrel en 30 µg ethinylestradiol.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteitsprofielen van ethinylestradiol en levonorgestrel zijn bekend. De bevindingen van dieronderzoeken met oestrogenen hebben maar een beperkte voorspellende waarde wat het gebruik bij de mens betreft, gezien de uitgesproken verschillen tussen de species. Ethinylestradiol had een embryoletaal effect bij proefdieren bij een relatief lage dosering; misvormingen van de urogenitale tractus en feminisatie van mannelijke foetussen werden waargenomen; levonorgestrel had een embryoletaal effect in dieronderzoeken en viriliserende effecten op vrouwelijke foetussen bij toediening van hoge doseringen. Studies op het gebied van reproductietoxiciteit bij ratten, muizen en konijnen wezen niet op een teratogeen effect. Niet-klinische gegevens met ethinylestradiol en levonorgestrel afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van chronische toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogene potentieel duiden niet op een speciaal risico voor mensen, met uitzondering van de risico's die al werden beschreven in de andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken.

Er moet echter rekening mee worden gehouden dat sekssteroïden de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren bevorderen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### *Kern van de tablet*

Lactosemonohydraat  
 Maiszetmeel  
 Gelatine  
 Magnesiumstearaat

#### *Filmomhulling*

Hypromellose (3 cps)  
 Macrogol 4000

Titaandioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

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

PVC/PVDC aluminium blisterverpakkingen met 21 filmomhulde tabletten (kalenderverpakkingen).

Verpakkingsgrootten:

1x 21, 3x 21, 6x 21, 13x 21 filmomhulde tabletten  
100x 21 filmomhulde tabletten (ziekenhuisverpakking)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

## **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 VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE370526

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/06/2010

Datum van laatste verlenging: 09/11/2018

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

Datum van herziening van de tekst: 06/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2025