

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lavinia 0,10 mg/0,02 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 0,10 mg levonorgestrel en 0,02 mg ethinylestradiol.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet bevat 89,38 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De tabletten zijn roze en rond.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie

Bij de beslissing om Lavinia 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 Lavinia zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (combinatie-OAC's) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanvullende informatie over speciale populaties

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Lavinia is alleen geïndiceerd na de menarche.

Bejaarde patiënten

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Lavinia is gecontra-indiceerd voor vrouwen met een ernstige leveraandoening (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierfalen

Er werden geen specifieke klinische studies verricht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De beschikbare gegevens geven geen reden voor een verandering van de behandeling voor deze patiëntengroep.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Hoe worden Lavinia tabletten ingenomen

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip oraal worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. Gedurende 21 opeenvolgende dagen dient er dagelijks één tablet te worden ingenomen. Met elke volgende blisterverpakking wordt begonnen na een tabletvrije periode van 7 dagen. In deze periode treedt doorgaans een onttrekkingsbloeding op. Deze begint meestal binnen 2 tot 3 dagen na de laatste tablet. Het kan voorkomen dat de onttrekkingsbloeding nog niet gestopt is voordat met de volgende blisterverpakking gestart wordt.

Hoe te starten met Lavinia

- Geen voorafgaand gebruik van hormonale anticonceptiva [in de voorgaande maand]
Inname van de tabletten wordt gestart op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw (= de eerste dag van haar menstruatie).
Starten op dag 2-5 is toegestaan, maar in dat geval wordt aangeraden om gedurende de eerste 7 dagen van de eerste cyclus ook een barrièremethode toe te passen.
- Overschakeling van een ander oraal combinatiepreparaat (combinatie-OAC, vaginale ring, transdermale pleister)
Het gebruik van Lavinia tabletten wordt bij voorkeur gestart op de dag na de laatste werkzame tablet van het voorgaande combinatie-OAC (of na verwijdering van de ring of de pleister), maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije (ringvrije, pleistervrije) periode of na de laatste placebotablet van het voorgaande hormonale anticonceptivum.
Wanneer een vaginale anticonceptivering of een anticonceptiepleister is gebruikt, dient de vrouw met het gebruik van Lavinia te beginnen bij voorkeur op de dag van verwijdering, maar niet later dan op de dag waarop een nieuwe ring zou moeten worden ingebracht of een nieuwe pleister geplakt zou moeten worden.
- Overschakeling van een progestageenmethode (pil voor oraal gebruik, injectiepreparaat, implantaat) of een spiraaltje (IUD)
De vrouw kan op elke willekeurige dag overschakelen van de minipil op Lavinia tabletten (van een implantaat of het IUD op de dag van verwijdering, van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar haar moet in al deze gevallen geadviseerd worden om gedurende de eerste 7 dagen van de tabletinname ook een barrièremethode toe te passen.

- Na een abortus in het eerste trimester

Het gebruik van de tabletten mag direct gestart worden. In dit geval hoeven geen andere anticonceptie maatregelen getroffen te worden.

- Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester

Voor borstvoeding, zie rubriek 4.6, 'Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding'.

Het gebruik van de tabletten wordt 21 tot 28 dagen na de bevalling of abortus in het tweede trimester gestart. Wanneer later wordt gestart, moet gedurende de eerste 7 dagen van de tabletinname ook een barrièremethode worden toegepast. Als de vrouw al geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat daadwerkelijk met het combinatie-OAC begonnen wordt of moet de vrouw haar volgende menstruatie afwachten.

Vergeeten tabletten

Lavinia bevat een zeer lage dosis van beide hormonen. Met als gevolg dat als een tablet wordt vergeten, de marge van de anticonceptieve werkzaamheid klein is.

Als de vrouw een tablet **minder dan 12 uur te laat** inneemt, is de anticonceptieve bescherming niet verminderd. De vrouw dient de tablet in te nemen zodra zij eraan denkt en de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip in te nemen.

Als zij een tablet **meer dan 12 uur te laat** inneemt, kan de anticonceptieve bescherming verminderd zijn. In gevallen waarin tabletten zijn vergeten, gelden de volgende twee basisregels:

1. Tablettenname mag nooit langer dan 7 dagen onderbroken worden.
2. Tabletten moeten 7 dagen ononderbroken worden ingenomen om de hypothalamus-hypofyse-ovariumas adequaat te onderdrukken.

In het verlengde hiervan kan voor de dagelijkse praktijk het onderstaande advies worden gegeven:

Week 1

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens neemt zij de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip in. Bovendien dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen een barrièremethode, zoals een condoom, te worden toegepast. Als de vrouw in de 7 dagen voordat zij de tablet vergat geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap.

Hoe meer tabletten vergeten zijn en hoe dichter deze bij de gebruikelijke tabletvrije periode liggen, des te groter de kans op een zwangerschap.

Week 2

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens neemt zij de volgende tabletten op het

gebruikelijke tijdstip in. Mits de vrouw in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste vergeten tablet de tabletten volgens voorschrift heeft ingenomen, hoeven er geen aanvullende anticonceptiemaatregelen te worden getroffen. Als zij de tabletten niet volgens voorschrift ingenomen heeft of meer dan één tablet vergeten heeft, moet haar aangeraden worden om gedurende de eerstvolgende 7 dagen extra voorzorgsmaatregelen te nemen.

Week 3

Vanwege de naderende tabletvrije periode van 7 dagen dreigt het risico van verminderde contraceptieve betrouwbaarheid.

Door het tabletinnameschema aan te passen kan echter nog worden voorkomen dat de contraceptieve betrouwbaarheid afneemt. Wanneer het onderstaande advies wordt opgevolgd, hoeven er geen aanvullende anticonceptiemaatregelen te worden getroffen, mits alle tabletten op de juiste manier zijn ingenomen tijdens de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet. Als dit niet het geval is, moet de vrouw de eerste van de onderstaande twee opties aanhouden en bovendien gedurende de eerstvolgende 7 dagen extra voorzorgsmaatregelen nemen.

1. De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens neemt ze de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip in. Zij begint met de volgende blisterverpakking zodra de huidige blisterverpakking is opgebruikt, d.w.z. dat er geen tabletvrije periode in acht genomen wordt. Er zal tot het einde van de tweede verpakking waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding optreden, maar op dagen dat tabletten worden ingenomen kunnen zich spotting of doorbraakbloedingen voordoen.
2. Een andere mogelijkheid is om te stoppen met de inname van tabletten uit de huidige blisterverpakking. De vrouw moet dan een tabletvrije periode van 7 dagen inlassen, inclusief de dagen waarop zij tabletten heeft vergeten, en vervolgens doorgaan met de volgende blisterverpakking.

Als de vrouw tabletten vergeten heeft en tijdens de eerste normale tabletvrije periode geen onttrekkingsbloeding heeft, moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap.

Advies in geval van gastro-intestinale klachten

In geval van ernstige gastro-intestinale klachten, (braken of ernstige diarree), kan de absorptie van de werkzame bestanddelen onvolledig zijn en dienen extra anticonceptiemaatregelen getroffen te worden.

Als binnen 3 tot 4 uur na inname van een tablet braken of ernstige diarree optreden, moet de vrouw het advies volgen voor vergeten tabletten. Als de vrouw haar gebruikelijke innameschema niet wil veranderen, moet ze de extra tabletten uit een andere strip nemen.

Hoe wordt de begindag van de onttrekkingsbloeding gewijzigd of uitgesteld

Om een onttrekkingsbloeding uit te stellen dient de vrouw nadat de huidige verpakking opgebruikt is onmiddellijk met een nieuwe verpakking te beginnen, zonder een tabletvrije periode in te lassen. Onttrekkingsbloedingen kunnen naar wens uitgesteld worden, echter niet langer dan tot het einde van de tweede blisterverpakking. Tijdens deze periode kunnen doorbraakbloedingen of spotting optreden. Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen wordt de reguliere inname van Lavinia tabletten hervat.

Als de vrouw de begindag van haar onttrekkingsbloeding wil verplaatsen naar een andere dag van de week, kan haar geadviseerd worden om de eerstvolgende tabletvrije periode in te korten met het aantal gewenste dagen. Hoe korter de tabletvrije periode, hoe groter de kans dat de onttrekkingsbloeding uitblijft en dat gedurende de tweede blisterverpakking doorbraakbloedingen en spotting zullen optreden (net als bij het uitstellen van een onttrekkingsbloeding).

4.3 Contra-indicaties

Orale combinatiepreparaten (combinatie-OAC's) mogen niet gebruikt worden indien sprake is van een of meer van de onderstaande aandoeningen. Als één van deze aandoeningen zich tijdens het gebruik van een combinatie-OAC voor het eerst voordoet, dient het gebruik ervan direct gestaakt te worden.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
 - Gekende 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 van 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))
 - Gekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardioline-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 dyslipoproteïnemie

- Bestaande of eerder doorgemaakte leveraandoening, zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn,
 - Aanwezigheid of voorgeschiedenis van levertumoren (benigne of maligne),
 - Bekende of vermoede geslachtshormoonafhankelijke maligniteiten (bijv. van de genitaliën of de borsten),
 - Vaginale bloedingen waarvoor geen diagnose gesteld is,
 - Amenorroe met ongekende oorzaak
 - Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Lavinia is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Als sprake is van een van de onderstaande aandoeningen/risicofactoren, moeten bij elke individuele patiënte de voordelen van een combinatie-OAC worden afgewogen tegen de mogelijke risico's ervan. Deze moeten met de vrouw worden besproken voordat zij besluit om het middel te gaan gebruiken. Indien één van deze aandoeningen of risicofactoren verergert of voor de eerste keer optreedt, dient de vrouw contact op te nemen met haar arts. De arts dient vervolgens te beslissen of het gebruik gestaakt moet worden.

- Vaataandoeningen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico van veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **De beslissing om Lavinia te gebruiken mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Lavinia, 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.**

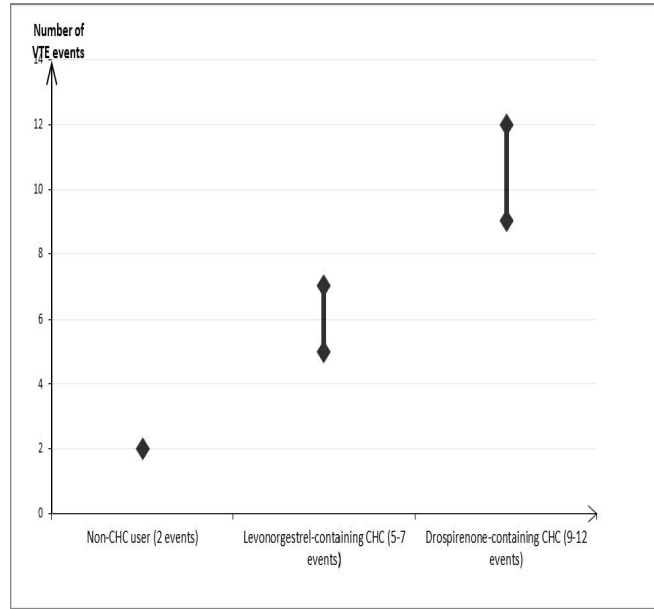
Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zal zich over een periode van één jaar ongeveer 2 op de 10.000 vrouwen een VTE ontwikkelen. Bij een individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie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

Geschat wordt dat van de 10.000 vrouwen die een gecombineerd hormonaal anticonceptivum met levonorgestrel gebruiken, er ongeveer 61 over de periode van één jaar een VTE zullen ontwikkelen.

Het aantal VTE's per jaar bij gecombineerde hormonale anticonceptiva met lage dosis is lager dan het aantal dat verwacht wordt bij vrouwen tijdens zwangerschap of in de postpartumperiode.

In 1-2 % van de gevallen kan VTE een fatale afloop hebben.

Aantal VTE's per 10.000 vrouwen in één jaar



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

Zeer zelden is bij gebruiksters van orale anticonceptiepillen melding gemaakt van trombose in andere bloedvaten, zoals 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).

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

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²).	Risico neemt substantieel toe bij stijging van de

	BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma. Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren.	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pil te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Lavinia niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum .
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 bestaat geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.

Er moet rekening worden gehouden met het hogere risico op trombo-embolie tijdens zwangerschap, en vooral tijdens de 6-weekse periode van het puerperium (zie rubriek 4.6 voor informatie over 'Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding').

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

Als er symptomen optreden, moeten vrouwen het advies krijgen om spoedeisende medische hulp in te roepen en de zorgverlener 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 in een been, die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen;
- verhoogde temperatuur in het betrokken been; rode of verkleurde huid op het been.

Symptomen van longembolie (PE) kunnen zijn:

- plotseling optreden van onverklaarde kortademigheid of snel ademen;
- plotseling hoesten wat gepaard kan gaan met hemoptyse;
- scherpe pijn op de borst;

- ernstig licht gevoel in het hoofd of ernstige duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (zoals 'kortademigheid', 'hoesten') zijn niet-specifiek en kunnen verkeerd worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (zoals luchtweginfecties).

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

Als de occlusie in het oog optreedt, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien dat kan voortschrijden tot verlies van gezichtsvermogen. Soms kan het verlies van gezichtsvermogen bijna direct optreden.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva in verband gebracht met een hoger risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA, beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een fatale afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum neemt toe bij een vrouw met risicofactoren (zie tabel). Lavinia is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft die haar een hoog risico geven op arteriële trombose (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de toename van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval moet rekening worden gehouden met haar totale risico. Als de balans tussen voordelen en risico's negatief wordt geacht, mag geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum 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 niet te roken als ze een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen boven de 35 die blijven roken moet sterk geadviseerd worden een andere methode van anticonceptie te gebruiken.
Hypertensie	
Obesitas (body mass index boven 30 kg/m ²)	Het risico neemt met hogere BMI aanzienlijk toe. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren.
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie bij een broer, zus of ouder, vooral op relatief jonge leeftijd, bijv. vóór	Als een erfelijke predispositie wordt vermoed, moet de vrouw worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat wordt besloten

het 50 ^e levensjaar)	over gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Migraine	Een toename in frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (wat prodromaal voor een cerebrovasculair voorval kan zijn) kan reden zijn om direct te stoppen.
Andere medische aandoeningen die verband houden met vasculaire voorvallen	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartkleplijden en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus

Symptomen van ATE

Als er symptomen optreden, moet de vrouw het advies krijgen met spoed medische hulp in te roepen en de zorgverlener te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident:

- plotselinge gevoelloosheid of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotseling moeilijk lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of verminderde coördinatie;
- plotselinge verwardheid, problemen met spreken of begrijpen;
- plotseling moeilijk zien met één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- bewustzijnsverlies of flauwvallen met of zonder toevallen.

Tijdelijke symptomen doen vermoeden dat het voorval een transient ischaemic attack (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, gevoel van indigestie of verstikking;
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Er moet worden gestart met een andere, geschikte anticonceptiemethode wegens de teratogeniciteit van therapie met anticoagulantia (coumarinederivaten).

Tumoren

Er is in een aantal epidemiologische onderzoeken melding gemaakt van een verhoogd risico van cervixcarcinoom bij vrouwen die lange tijd een combinatie-OAC gebruiken, maar men blijft verdeeld over de mate waarin deze bevinding toe te schrijven is aan de mogelijk versturende invloed van seksueel gedrag en andere factoren, zoals het humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft aangetoond dat bij vrouwen die nu een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico bestaat (RR = 1,24) dat bij hen borstkanker gediagnosticeerd wordt. Dit bovenmatige risico neemt geleidelijk af in de loop van 10 jaar na staking van het gebruik van een combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra aantal diagnoses van borstkanker bij huidige en recente gebruiksters van een combinatie-OAC klein in vergelijking tot het algehele risico van borstkanker. Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een combinatie-OAC, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide. Incidenteel is er een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van goedaardige levertumoren en in nog zeldzamere gevallen van kwaadaardige levertumoren bij gebruiksters van een combinatie-OAC. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden opgenomen wanneer bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken sprake is van ernstige pijn in de bovenbuik, een vergrote lever of verschijnselen die wijzen op een intra-abdominale bloeding.

Overige aandoeningen

Vrouwen met hypertriglyceridemie of een positieve familieanamnese voor hypertriglyceridemie, kunnen bij gebruik van een combinatie-OAC een verhoogd risico van pancreatitis hebben.

Hoewel bij veel vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken lichte bloeddrukstijgingen zijn gemeld, zijn klinisch relevante verhogingen zeldzaam. Slechts in die zeldzame gevallen is onmiddellijke staking van het gebruik van het combinatie-OAC gerechtvaardigd. Als tijdens het gebruik van een combinatie-OAC bij reeds bestaande hypertensie constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante stijging van de bloeddruk niet afdoende reageren op bloeddrukverlagende behandeling, dient het gebruik van het combinatie-OAC gestaakt te worden. Indien dit passend wordt geacht, kan het gebruik van het combinatie-OAC worden hervat als met bloeddrukverlagende behandeling normale bloeddrukwaarden bereikt kunnen worden.

Van de onderstaande aandoeningen is gemeld dat deze kunnen optreden of verslechteren tijdens zowel de zwangerschap als het gebruik van combinatie-OAC's, maar een verband met het gebruik van combinatie-OAC's is niet onomstotelijk bewezen: icterus en/of pruritus in verband met cholestase, galstenen; porfyrie, systemische lupus erythematoses; hemolytisch-uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; gehoorverlies in verband met otosclerose, depressieve stemmingen.

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

Bij acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het noodzakelijk zijn het gebruik van het combinatie-OAC te staken totdat de leverwaarden genormaliseerd zijn. Staking van het gebruik van combinatie-OAC's is noodzakelijk wanneer cholestatische icterus en/of pruritus in verband met

cholestase recidiveren nadat deze klachten zich eerder hebben voorgedaan tijdens de zwangerschap of het gebruik van geslachtshormonen.

Hoewel combinatie-OAC's de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie kunnen beïnvloeden, is er geen bewijs voor de noodzaak om het behandelingsregime te wijzigen bij diabetespatiënten die een laaggedoseerde combinatie-OAC gebruiken (met een inhoud van < 0,05 mg ethinylestradiol). Diabetespatiënten dienen echter zorgvuldig gecontroleerd te worden, met name bij beginnend gebruik van het combinatie-OAC.

Er is melding gemaakt van verergering van endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa tijdens het gebruik van combinatie-OAC's.

Sporadisch kan zich chloasma voordoen, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling te vermijden zolang zij een combinatie-OAC gebruiken.

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

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

Medisch onderzoek/controle

Voordat de vrouw begint met het gebruik van Lavinia of het gebruik ervan na een onderbreking hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen en een zwangerschap worden uitgesloten. Er moeten een bloeddrukmeting en een lichamelijk onderzoek worden verricht op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3, 'Contra-indicaties') en waarschuwingen (zie rubriek 4.4, 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'). Het is belangrijk om de aandacht van de vrouw te vestigen op de informatie over veneuze en arteriële trombose, inclusief het risico van Lavinia vergeleken met andere CHC's, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en maatregelen ingeval van een vermoede trombose.

Ook moet de vrouw erop gewezen worden de bijsluiter zorgvuldig te lezen en zich te houden aan de gegeven adviezen. De frequentie en aard van de onderzoeken moeten berusten op gevestigde praktijkrichtlijnen en op de individuele patiënte worden afgestemd.

Vrouwen moet erop gewezen worden dat orale anticonceptiva geen bescherming bieden tegen hiv-infectie (AIDS) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van combinatie-OAC's kan verminderd zijn als de vrouw tabletten vergeet in te nemen, na braken of diarree of bij gelijktijdig gebruik van andere medicatie.

Verminderde cycluscontrole

Bij alle combinatie-OAC's kan zich onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloedingen) voordoen, met name tijdens de eerste gebruiksmaanden. Daarom is beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Bij meer dan 50% van de gebruiksters van Lavinia werd tijdens de eerste 6 maanden van gebruik enig bloedverlies (spotting en/of doorbraakbloeding) gerapporteerd.

Als het onregelmatige bloedverlies aanhoudt of optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet rekening gehouden worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn passende diagnostische maatregelen geïndiceerd om maligniteit of zwangerschap uit te sluiten. Curettage kan eveneens hieronder vallen.

Bij sommige vrouwen kan het voorkomen dat tijdens de tabletvrije periode de onttrekkingsbloeding uitblijft. Als de vrouw het combinatie-OAC ingenomen heeft volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2, 'Dosering en wijze van toediening', is het onwaarschijnlijk dat zij zwanger is. Als het combinatie-OAC echter niet volgens deze aanwijzingen is ingenomen voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee onttrekkingsbloedingen uitblijven, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van het combinatie-OAC wordt hervat.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

NB: Raadpleeg de voorschriften/bijsluiter van geneesmiddelen die gelijktijdig worden toegediend om eventuele interacties te bepalen.

Effecten van andere geneesmiddelen op Lavinia

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren. Dat kan resulteren in een hogere klaring van geslachtshormonen, wat kan leiden tot doorbraakbloedingen en/of falen van het anticonceptivum.

Behandeling

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

Kortetermijnbehandeling

Vrouwen die een behandeling met enzyminducerende geneesmiddelen krijgen, moeten naast het orale combinatiecontraceptivum tijdelijk een barrièremethode of een andere methode van contraceptie gebruiken. De barrièremethode moet gedurende de hele duur van behandeling met het concomiterende geneesmiddel en gedurende 28 dagen na stopzetting ervan worden gebruikt.

Als het geneesmiddel langer wordt ingenomen dan het einde van de tabletten in de verpakking van het orale combinatiecontraceptivum, moet de volgende verpakking meteen na de vorige worden gestart zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

Langetermijnbehandeling

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

In de literatuur worden de navolgende interacties gemeld.

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

Stoffen die de klaring van orale combinatiecontraceptiva verhogen (geringere werkzaamheid van orale combinatiecontraceptiva door enzyminductie), bijv.:

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

Stoffen met variabele effecten op de klaring van orale combinatiecontraceptiva:

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

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

Stoffen die de klaring van combinatie-OAC's verlagen (enzymremmers):

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is onbekend.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van het oestrogeen, progestageen of van beide verhogen.

Het werd aangetoond dat een etoricoxib dosering van 60-120 mg/dag de plasmaconcentratie van ethinylestradiol 1,4 tot 1,6 keer verhoogt bij gelijktijdig gebruik van een combinatie-OAC met 0,035 mg ethinylestradiol.

Effecten van Lavinia op andere geneesmiddelen

Orale contraceptiva kunnen het metabolisme van bepaalde andere actieve stoffen beïnvloeden. Dienovereenkomstig, kunnen plasma- en weefselconcentraties zowel stijgen (bijv. ciclosporine) als dalen (bijv. lamotrigine) leidend tot subtherapeutische plasmaconcentraties van lamotrigine.

Uit klinische gegevens blijkt dat ethinylestradiol de klaring remt van CYP1A2-substraten, wat leidt tot een lichte (bv. theofylline) of matige (bv. tizanidine) toename in hun plasmaconcentratie.

Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C-virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3). Daarom moeten gebruikers van Lavinia overschakelen naar een alternatieve contraceptiemethode (bv. contraceptie met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) vóór het begin van een behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen. Lavinia kan 2 weken na voltooiing van de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen opnieuw worden opgestart.

Laboratoriumonderzoeken

Het gebruik van contraceptieve steroïden kan de uitslag van bepaalde laboratoriumonderzoeken beïnvloeden, waaronder biochemische lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, plasmaconcentraties van (drager)eiwitten (bijv. corticosteroïdbindend globuline en lipiden/lipoproteïnefracties) en parameters van de koolhydraatstofwisseling in het bloed, bloedstolling en fibrinolyse. Deze veranderingen blijven over het algemeen binnen de normaalwaarden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lavinia is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Als de vrouw zwanger wordt tijdens het gebruik van Lavinia, moet zij onmiddellijk stoppen met de inname.

Uit de meeste epidemiologische onderzoeken is echter gebleken dat er noch een verhoogd risico bestaat van aangeboren afwijkingen bij kinderen van moeders die voor de zwangerschap orale anticonceptiva gebruikten, noch dat de onbedoelde inname van anticonceptiva tijdens de vroege zwangerschap teratogene effecten heeft.

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

Borstvoeding

Orale anticonceptiva kunnen invloed hebben op de lactatie, aangezien deze de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen veranderen. Daarom moet het gebruik van combinatie-OAC's in de regel worden afgeraden totdat de moeder volledig met de borstvoeding is gestopt. Kleine hoeveelheden van de contraceptieve steroïden en/of metabolieten

ervan kunnen in de moedermelk worden uitgescheiden. Deze hoeveelheden kunnen invloed hebben op de zuigeling.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvattig van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen met Lavinia zijn: misselijkheid, buikpijn, gewichtstoename, hoofdpijn, depressieve stemming, stemmingswisselingen, pijn aan de borsten en gevoelige borsten. Deze bijwerkingen komen bij $\geq 1\%$ tot $\leq 10\%$ van de gebruiksters voor.

Ernstige bijwerkingen zijn arteriële trombo-embolie en veneuze trombo-embolie. Bijwerkingen die zijn gemeld bij gebruiksters van combinatie-OAC's, waaronder Lavinia, zijn*:

Tabel met lijst van bijwerkingen

Orgaansysteem	Frequentie van bijwerkingen			
	Vaak (> 1/100 tot <1/10)	Soms (> 1/1000 en < 1/100)	Zelden (> 1/10.000 en < 1/1000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Oogaandoeningen			contactlensintolerantie	
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid, buikpijn	braken, diarree		
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid	exogene oestrogenen kunnen mogelijk symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem induceren of verergeren
Onderzoeken	gewichtstoename		gewichtsverlies	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		vochtretenie		
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	migraine		
Psychische stoornissen	depressieve stemming, stemmingsverandering	verminderd libido	toegenomen libido	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	gevoelige borsten, pijn in de borsten	Borstvergroting	afscheiding uit de borsten, vaginale afscheiding	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag, urticaria	erythema nodosum, erythema multiforme	
Bloedvataandoeningen			Arteriële tromboembolie (ATE), veneuze tromboembolie (VTE)	

* De meest geschikte MedDRA-term (versie 12.0) om een bepaalde bijwerking te beschrijven is hier vermeld. Synoniemen of aanverwante aandoeningen zijn niet opgenomen, maar daarmee moet ook rekening gehouden worden.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Bijwerkingen met een zeer lage frequentie of met een verlaat begin van de symptomen waarvan vermoed wordt dat ze verbonden zijn aan de groep van combinatie-OACs staan hieronder opgelijst (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Tumoren

- De frequentie van de diagnose borstkanker is heel licht toegenomen bij OAC-gebruiksters. Aangezien borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40 jaar, is het aantal extra gevallen klein vergeleken met het levenslange risico van borstkanker. Een oorzakelijk verband met combinatie-OAC's is onbekend. Voor verdere informatie, zie rubrieken 4.3 en 4.4.
- Levertumoren (benigne en maligne)

Andere aandoeningen

- Toegenomen risico op pancreatitis bij vrouwen met hypertriglyceridemie
- Hypertensie
- Optreden of verslechteren van aandoeningen waarvoor geen eenduidig verband is aangetoond met het gebruik van combinatie-OAC's: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematoses; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies;
- Storingen van de leverfunctie
- Wijzigingen in glucosetolerantie of effect op perifere insulineresistentie
- Ziekte van Crohn; ulceratieve colitis
- Chloasma

Interacties

Interacties tussen andere geneesmiddelen (enzyminductoren) en orale anticonceptiva kunnen leiden tot doorbraakbloedingen en/of falen van het anticonceptivum (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Galileelaan 5/03 - B-1210 BRUSSEL - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen van ernstige bijwerkingen als gevolg van een overdosis. Symptomen die kunnen worden veroorzaakt door een overdosis zijn misselijkheid, braken en, bij jonge meisjes, licht vaginaal bloedverlies. Onttrekkingsbloedingen kunnen zelfs optreden bij meisjes vóór hun menarche, als ze het geneesmiddel per ongeluk innemen. Er bestaan geen antidota en de behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties

ATC-code: G03AA07

De anticonceptieve werking van combinatie-OAC's is gebaseerd op de interactie tussen diverse factoren. De belangrijkste van deze factoren zijn de remming van de ovulatie en veranderingen van het cervixslijm.

Er zijn klinische onderzoeken verricht bij 2498 vrouwen in de leeftijd van 18 tot 40 jaar. De pearl-index berekend op basis van deze onderzoeken was 0,69 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,30-1,36), gebaseerd op 15.026 behandelingscycli.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ethinylestradiol

Absorptie

Oraal toegediende ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Pieks serumconcentraties van ongeveer 50 pg/ml worden binnen 1-2 uur na inname van een Lavinia tablet bereikt. Tijdens de absorptie en first-pass-metabolisatie in de lever wordt ethinylestradiol uitgebreid gemetaboliseerd, wat resulteert in een gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 45% (interindividuele variatie ongeveer 20-65%).

Distributie

Ethinylestradiol bindt zich in hoge mate (ongeveer 98%), maar niet specifiek aan serumalbumine en induceert een stijging van de serumconcentraties van SHBG. Een schijnbaar verdelingsvolume van ethinylestradiol is 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat presystemische conjugatie zowel in de dunne darm mucosa als in de lever. Ethinylestradiol wordt primair gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, waarbij diverse gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd worden. Deze zijn in de vorm van vrije

metabolieten of als glucuronide- of sulfaatconjugaten in serum aanwezig. De metabole klaringssnelheid uit serum bedraagt 2,3-7 ml/min/kg.

Ethinylestradiol is *in vitro* een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en ook een mechanismegebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

Eliminatie

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

Ethinylestradiol wordt niet in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten worden via de urine en de gal uitgescheiden in een verhouding van 4:6. De halfwaardetijd bedraagt ongeveer 1 dag.

Steady-state-omstandigheden

Bij continu gebruik van Lavinia tabletten neemt de serumconcentratie van ethinylestradiol met ongeveer een factor twee toe. Vanwege de variabele halfwaardetijd in de terminale fase van de serumklaring en dagelijkse toediening, worden steady-state-concentraties binnen ongeveer een week bereikt.

Levonorgestrel

Absorptie

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

Distributie

Levonorgestrel bindt zich aan serumalbumine en sex hormone-binding globuline (SHBG). Slechts 1,1% van de totale serumconcentratie van het middel is aanwezig als vrij circulerende steroïden. Ongeveer 65% is specifiek gebonden aan SHBG en ongeveer 35% niet-specifiek aan albumine. De door ethinylestradiol geïnduceerde stijging van de SHBG-concentratie beïnvloedt de relatieve verdeling van levonorgestrel in verschillende eiwitfracties. Inductie van het bindingseiwit veroorzaakt een toename van de SHBG-gebonden fractie en een afname van de albuminegebonden fractie. Het schijnbare verdelingsvolume van levonorgestrel is 129 l na een eenmalige dosis.

Biotransformatie

Levonorgestrel (LNG) wordt in hoge mate gemetaboliseerd. De belangrijkste metabole routes zijn de reductie van de Δ^4 -3-oxo groep en hydroxylatie op de posities 2 α , 1 β en 16 β , gevolgd door conjugatie. Daarenboven is CYP3A4 betrokken bij de oxidatieve metabolisatie van LNG, maar *in vitro*-data suggereren dat deze metabole route minder relevant is dan reductie en conjugatie.

De metabole serumklaring is ca 1.0 ml/min/kg.

Eliminatie

De serumconcentraties van levonorgestrel dalen in twee fasen. De terminale fase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 25 uur. Levonorgestrel wordt niet in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten worden via de urine en de gal (feces) uitgescheiden in een verhouding van 1:1. De halfwaardetijd van de metabolietenexcretie bedraagt ongeveer 1 dag.

Steady-state

Bij continu gebruik van Lavinia tabletten neemt de serumconcentratie van levonorgestrel met ongeveer een factor drie toe, waardoor steady-state-concentraties tijdens de tweede helft van de behandelingscyclus bereikt worden. De farmacokinetiek van levonorgestrel wordt beïnvloed door de SHBG-concentraties in serum, die gedurende het gebruik van oestradiol stijgen met een factor 1,5-1,6. Daarom zijn bij steady-state de klaringssnelheid uit serum en het verdelingsvolume enigszins verlaagd (0,7 ml/min/kg en ongeveer 100 l).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische onderzoeken (naar algemene toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit) hebben geen andere effecten aan het licht gebracht dan die verklaard kunnen worden op basis van het bekende hormoonprofiel van ethinylestradiol en levonorgestrel.

Er moet echter rekening worden gehouden met het feit dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen beïnvloeden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose

Povidon K-30 (E1201)

Magnesiumstearaat (E572)

Opadry II roze:

Polyvinylalcohol

Talk (E553b)

Titaandioxide (E171)

Polyethyleenglycol 3350

Rode aluminiumlak (E129)

Lecithine (E322)

IJzeroxide rood (E172)

Blauwe aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van aluminium doordrukfolie en PVC/PVDC-folie.

Verkrijgbaar in dozen van 1, 3, 6 en 13 verpakkingen (blisterverpakkingen) met elk 21 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1
D01YE64
Ierland

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

BE364436

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/03/2010.

Datum van laatste verlenging: 12/09/2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 09/2022.

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2022.