

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eleonor 20 0,1 mg/0,02 mg omhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke omhulde tablet bevat 0,1 mg levonorgestrel en 0,02 mg ethinylestradiol.

#### Hulpstof met bekend effect:

Elke omhulde tablet bevat 30,17 mg lactose (als monohydraat) en 19,66 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

Witte, ronde, biconvexe omhulde tablet.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Orale contraceptie.

Bij de beslissing om Eleonor 20 voor te schrijven, moet rekening gehouden worden met de individuele en huidige risicofactoren van de vrouw, in het bijzonder deze voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE met Eleonor 20 is in vergelijking met andere hormonale combinatiecontraceptiva (HCC's) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, eventueel met wat vloeistof, in de volgorde die op de strip staat aangegeven. Gedurende 21 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. De tabletten van de volgende strip worden ingenomen na een pilvrij interval van 7 dagen waarin gewoonlijk een dervingsbloeding optreedt. Deze dervingsbloeding begint meestal 2-3 dagen nadat de laatste tablet is ingenomen en kan nog voortduren op de dag waarop met de volgende strip wordt begonnen.

##### Beginnen met Eleonor 20

*Geen voorafgaand gebruik van een hormonaal anticonceptivum in de laatste maand.*

De eerste tablet moet op de eerste dag van de cyclus worden ingenomen (op de eerste dag van de menstruatie). Indien de eerste tablet tussen dag 2 en dag 5 wordt ingenomen, moet de vrouw de eerste 7 dagen van de inname ook een niet-hormonale methode gebruiken.

*Overschakelen na een ander hormonaal combinatiepreparaat (oraal hormonaal combinatiepreparaat, vaginale ring, huidpleister)*

De inname van Eleonor 20 wordt gestart op de dag na het pilvrije (ringvrije, pleistervrije) interval of na de laatste placebotablet van het vorige hormonale anticonceptivum.

*Overschakelen na een progestageen-monopreparaat (minipil, injectiepreparaat, implantaat) of na een intra-uterien systeem (IUS)*

Bij voorafgaand gebruik van een minipil kan de vrouw op eender welke dag overschakelen. Na een implantaat of intra-uterien systeem moet ze beginnen op de dag waarop dat verwijderd wordt. Na een injectiepreparaat begint ze op het voorziene tijdstip van de volgende injectie. In al deze gevallen is de eerste 7 dagen dat de vrouw Eleonor 20 inneemt ook een bijkomend, niet-hormonaal contraceptivum (barrièremethode) vereist.

*Na een eerste trimester abortus*

De inname van Eleonor 20 mag onmiddellijk worden gestart. Aanvullende contraceptieve maatregelen zijn in dit geval niet vereist.

*Na een bevalling of een tweede trimester abortus*

Voor borstvoeding zie rubriek 4.6.

De vrouw start met de inname van de tabletten tussen de 21<sup>e</sup> en 28<sup>e</sup> dag na de partus of de tweede trimester abortus. Als de inname later start moet tijdens de eerste 7 dagen van pilinname een aanvullende barrièremethode gebruikt worden. Is er al geslachtsgemeenschap geweest, dan moet een eventuele zwangerschap worden uitgesloten of moet de vrouw haar eerste menstruatie afwachten voor zij met Eleonor 20 mag beginnen.

Procedure in geval een tablet vergeten is

Eleonor 20 bevat een zeer lage dosis van beide hormonen, waardoor de contraceptieve betrouwbaarheidsmarge klein is als een tablet vergeten wordt.

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

Als ze **meer dan 12 uur te laat** is met de inname van haar tablet dan is de contraceptieve betrouwbaarheid niet volledig verzekerd. De kans op zwangerschap is groter naarmate het moment van de vergeten inname zich dichterbij het normale pilvrije interval bevindt.

Als de vrouw tabletten is vergeten in te nemen zijn de volgende twee basisprincipes van toepassing:

1. de inname van tabletten mag niet langer dan 7 dagen onderbroken zijn.
2. voor een adequate onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovaria-as is een ononderbroken pilinname van 7 dagen nodig.

Op basis hiervan gelden de volgende procedures:

*Week 1*

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra ze er aan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Daarna neemt ze de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip in. Bovendien moet ze gedurende de volgende 7 dagen een barrièremethode zoals een condoom gebruiken. Is er tijdens de 7 dagen vóór de vergeten tablet geslachtsgemeenschap geweest dan is een zwangerschap mogelijk. Het risico van een zwangerschap is groter naarmate er meer tabletten vergeten zijn en naarmate dit dichterbij het normale pilvrije interval is gebeurd.

*Week 2*

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra ze er aan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Daarna neemt ze de volgende tabletten 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. Indien ze de tabletten niet correct heeft ingenomen dan moet haar worden geadviseerd om aanvullende, contraceptieve voorzorgen te nemen gedurende de volgende 7 dagen.

### *Week 3*

Het risico van verminderde contraceptieve betrouwbaarheid is groot omdat het pilvrije interval van 7 dagen nabij is. Een verminderde contraceptieve bescherming kan worden voorkomen door het innameschema aan te passen. Er zijn geen aanvullende contraceptieve voorzorgen nodig als de vrouw zich aan de onderstaande adviezen houdt, uiteraard op voorwaarde dat zij gedurende de 7 dagen voor de eerste vergeten tablet alle tabletten correct heeft ingenomen. Is dit niet het geval dan dient de vrouw de eerste van de twee onderstaande mogelijkheden te volgen en daarenboven ook nog extra contraceptieve voorzorgen te nemen tijdens de volgende 7 dagen.

1. De vrouw moet de vergeten tablet innemen zodra ze er aan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tezelfdertijd neemt. Daarna neemt ze de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip in. Ze moet met de volgende strip beginnen zodra de vorige leeg is. Er is dus geen pilvrij interval. Er zal waarschijnlijk geen dervingsbloeding optreden voor het einde van de tweede strip, maar er kan tussentijds vaginaal bloedverlies of een doorbraakbloeding optreden tijdens de inname van deze tabletten.
2. De vrouw kan stoppen met de inname van de tabletten uit de aangebroken strip. Daarna last zij een pilvrij interval van 7 dagen in waarbij de dagen dat ze de tabletten vergeten heeft inbegrepen zijn. Daarna begint ze aan de volgende strip.

Als de vrouw meer dan één tablet is vergeten zijn niet-hormonale contraceptieve maatregelen vereist totdat de eerste dervingsbloeding optreedt.

Als er na de vergeten inname geen dervingsbloeding optreedt dan moet een eventuele zwangerschap worden uitgesloten vooraleer een nieuwe strip wordt aangebroken.

### Procedure bij braken of diarree

Bij braken of diarree binnen de 3-4 uur na de inname van Eleonor 20 zijn de actieve stoffen misschien niet volledig opgenomen en zijn bijkomende contraceptieve maatregelen vereist. Bovendien gelden dan dezelfde procedures als bij vergeten tabletten. Als de gebruikster niet van haar normale innameschema wil afwijken, moet ze de extra tablet uit een andere strip nemen. Bijkomende, niet-hormonale contraceptieve maatregelen zijn nodig als de maagdarfstoornis blijft duren of opnieuw optreedt.

### De eerste dag van de dervingsbloeding veranderen of de dervingsbloeding uitstellen

Om de dervingsbloeding uit te stellen moet de gebruikster onmiddellijk en zonder pilvrij interval een volgende strip Eleonor 20 aanbreken. Men kan de dervingsbloeding zo lang men wil uitstellen tot het einde van de tweede strip. Tijdens deze periode kan een doorbraakbloeding of tussentijds vaginaal bloedverlies optreden. Na het gebruikelijke 7 dagen pilvrije interval mag de inname van levonorgestrel/ethinylestradiol 0,1 mg/0,02 mg zoals gewoonlijk worden voortgezet.

Als de vrouw de eerste dag van de dervingsbloeding op een andere dag van de week wil krijgen, kan ze het volgende pilvrije interval met zoveel dagen als zij wenst in te korten. 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 tweede pilstrip (net zoals bij het uitstellen van de dervingsbloeding).

### Aanvullende informatie over speciale populaties

#### *Kinderen en adolescenten*

Eleonor 20 mag niet worden toegediend voor de menarche.

## Wijze van toediening

Oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

Hormonale combinatiecontraceptiva (HCC) mogen niet gebruikt worden bij de volgende aandoeningen. Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens gebruik van HCC moet de inname van het product onmiddellijk worden stopgezet.

- Aanwezigheid van het risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
  - Veneuze trombo-embolie – huidige VTE (onder anticoagulantia) of verleden van (bv. diep veneuze trombose [DVT] of pulmonale embolie [PE])
  - Gekende erfelijke of verworven aanleg voor veneuze trombo-embolie, zoals APC-resistentie, (met inbegrip van Factor V Leiden), antitrombine-III deficiëntie, proteïne-C deficiëntie, proteïne-S deficiëntie
  - Majeure 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 het risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
  - Arteriële trombo-embolie – huidige arteriële trombo-embolie, verleden van arteriële trombo-embolie (bv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bv. angina pectoris)
  - Cerebrovasculaire aandoening – huidige beroerte, verleden van beroerte of prodromale aandoening (bv. transiënt ischemische aanval, TIA)
  - Gekende erfelijke of verworven aanleg voor arteriële trombo-embolie, zoals hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden antilichamen (anticardioline antilichamen, lupus anticoagulans).
  - Verleden van migraine met focale neurologische symptomen.
  - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie door meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor zoals:
    - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
    - ernstige hypertensie
    - ernstige dyslipoproteïnemie
- Een bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctie niet genormaliseerd is (met inbegrip van het Dubin-Johnson- en Rotor-syndroom),
- Een bestaande of eerder doorgemaakte levertumor (goedaardig of kwaadaardig),
- Aanwezigheid of vermoeden van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (vb. van de geslachtsorganen of de borsten) die door geslachtssteroïden beïnvloed worden,
- Vaginale bloeding zonder bevestigde oorzaak,
- Amenorroe zonder bevestigde oorzaak
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Eleonor 20 is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

### **4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Waarschuwingen

Als één van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig is, moet de geschiktheid van Eleonor 20 met de vrouw besproken worden.

Bij een verergering of het eerste optreden van één van deze aandoeningen of risicofactoren moet de vrouw haar arts raadplegen om te bepalen of het gebruik van Eleonor 20 stopgezet moet worden.

- *Bloedvataandoeningen*

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

Het gebruik van een hormonaal combinatiecontraceptivum (HCC) verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) in vergelijking met het niet gebruiken hiervan. **De beslissing om Eleonor 20 moet genomen worden na een gesprek met de vrouw om zich ervan te vergewissen dat ze de risico's op VTE met Eleonor 20 begrijpt, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het grootst is in het eerste jaar van gebruik. Er is ook enig bewijs dat het risico verhoogt als opnieuw wordt gestart met een HCC na een stopzetting van 4 weken of langer.**

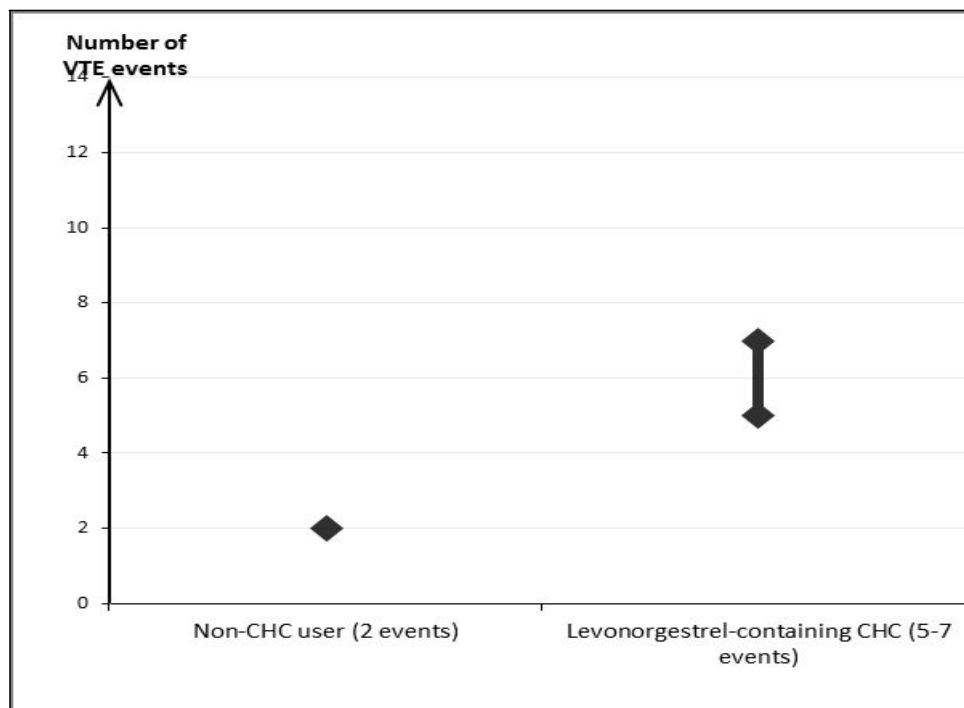
Bij vrouwen die geen HCC gebruiken en niet zwanger zijn, zullen over een periode van één jaar ongeveer 2 op 10.000 vrouwen een VTE krijgen. Niettemin kan het risico bij elke individuele vrouw veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie verder).

Er wordt geschat dat ongeveer 6<sup>1</sup> vrouwen op 10.000 die een HCC gebruiken dat levonorgestrel bevat, een VTE zullen krijgen in één jaar.

Dit aantal VTE's is lager dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de postpartum periode.

VTE kan in 1-2% van de gevallen fataal zijn.

Aantal VTE-voorvallen per 10.000 vrouwen in één jaar



Uiterst zelden werd gemeld dat trombose bij HCC-gebruiksters optrad in andere bloedvaten, bv. in lever-, mesenterische, renale, cerebrale of retinale aders en slagaders.

<sup>1</sup> Middelste punt van het bereik van 5-7 per 10.000 VJ, gebaseerd op een relatief risico voor HCC'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 HCC-gebruiksters kan substantieel verhogen bij vrouwen met bijkomende risicofactoren, in het bijzonder als er meerdere risicofactoren zijn (zie tabel).

Eleonor 20 is gecontra-indiceerd als de vrouw meerdere risicofactoren heeft die haar een groter risico geven op veneuze 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 individuele factoren – in dit geval moet haar totaal risico op VTE in aanmerking worden genomen. Als de balans van de voordelen en de risico's negatief wordt beschouwd, mag een HCC niet voorgeschreven worden (zie rubriek 4.3).

**Tabel: Risicofactoren voor VTE**

<b>Risicofactor</b>	<b>Opmerking</b>
Zwaarlijvigheid (body mass index groter dan 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risico verhoogt substantieel als de BMI toeneemt.  Bijzonder belangrijk om te overwegen als er nog een andere risicofactor is.
Langdurige immobilisatie, majeure chirurgie, om het even welke chirurgie van de benen of het bekken, neurochirurgie of majeur trauma  Opmerking: tijdelijke immobilisatie, met inbegrip van vliegvluchten > 4 uur kan ook een risico zijn voor VTE, in het bijzonder bij vrouwen met andere risicofactoren.	In deze situaties is het wenselijk om het gebruik van de pil te stoppen (bij een facultatieve chirurgie minstens vier weken op voorhand) en niet opnieuw te starten tot twee weken na volledige hermobilisatie. Een andere contraceptiemethode moet gebruikt worden om een ongeplande zwangerschap te vermijden.  Antitrombotische behandeling moet overwogen worden indien niet op voorhand werd gestopt met Eleonor 20.
Positief familiaal verleden (veneuze trombo-embolie bij een broer, zus of ouder, vooral op relatief jonge leeftijd, bv. jonger dan 50 jaar)	Als een erfelijke aanleg vermoed wordt, moet de vrouw naar een specialist doorverwezen worden voor advies alvorens te beslissen over het gebruik van een HCC.
Andere medische aandoeningen geassocieerd met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytische uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	In het bijzonder ouder dan 35 jaar

Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataders en oppervlakkige tromboflebitis in het starten of in de progressie van veneuze trombose.

Het verhoogd risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en in het bijzonder tijdens de 6 weken durende kraambedperiode, moet in aanmerking worden genomen (voor informatie over 'Zwangerschap en borstvoeding, zie rubriek 4.6).

## **Symptomen van VTE (diep veneuze trombose en pulmonale embolie)**

Indien de symptomen verergeren moet de vrouw geadviseerd worden om dringende medische hulp te zoeken en de zorgverlener op de hoogte te brengen dat ze een HCC neemt.

Symptomen van diep veneuze trombose (DVT) kunnen bestaan uit:

- unilaterale zwelling van een been en/of een voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid in het been die alleen kan gevoeld worden als men rechtstaat of stapt;
- warmtegevoel in het getroffen been; rode of verkleurde huid op het been.

Symptomen van pulmonale embolie (PE) kunnen bestaan uit:

- plots begin van onverklaarbare kortademigheid of snelle ademhaling;
- plots hoesten dat geassocieerd kan zijn met haemoptysis;
- scherpe pijn in de borst;
- ernstig ijl gevoel in het hoofd of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bv. 'kortademigheid', 'hoesten') zijn niet-specifiek en kunnen verkeerdelijk opgevat worden als een meer gewoon of minder ernstig voorval (bv. luchtweginfecties). Andere tekenen van een vasculaire occlusie kunnen bestaan uit: plotse pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een van de ledematen.

Als de occlusie gebeurt in het oog, kunnen symptomen gaan van pijnloos wazig zicht dat kan leiden tot verlies van het zicht. Soms kan verlies van het zicht bijna onmiddellijk optreden.

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

Epidemiologische studies hebben het gebruik van HCC's geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of op cerebrovasculair accident (bv. transiënt ischemische aanval, beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen fataal zijn.

#### **Risicofactoren voor ATE**

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of op een cerebrovasculair accident bij HCC-gebruiksters neemt toe bij vrouwen met risicofactoren (zie tabel). Eleonor 20 is gecontra-indiceerd als de vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren heeft voor ATE die haar een groter 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 individuele factoren - in dit geval moet haar totaal risico in aanmerking worden genomen. Als de balans van de voordelen en de risico's negatief wordt beschouwd, mag een HCC niet voorgeschreven worden (zie rubriek 4.3).

**Tabel: Risicofactoren voor ATE**

<b>Risicofactor</b>	<b>Opmerking</b>
Toenemende leeftijd	In het bijzonder ouder dan 35 jaar
Roken	Vrouwen moet geadviseerd worden om niet te roken als ze een HCC wensen te gebruiken. Vrouwen ouder dan 35 jaar die blijven roken, moet sterk worden aangeraden om een andere contraceptiemethode te gebruiken.
Hypertensie	
Zwaarlijvigheid (body mass index groter dan 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risico verhoogt substantieel als de BMI toeneemt.  Bijzonder belangrijk bij vrouwen met bijkomende risicofactoren
Positief familiaal verleden (arteriële trombo-embolie bij een broer, zus of ouder, vooral op relatief jonge leeftijd,	Als een erfelijke aanleg vermoed wordt, moet de vrouw naar een specialist doorverwezen worden voor advies alvorens te beslissen over het gebruik van een HCC.

bv. jonger dan 50 jaar)	
Migraine	Een toename van de frequentie of van de ernst van migraine tijdens het gebruik van een HCC (dat prodromaal kan zijn voor een cerebrovasculair voorval) kan een reden zijn om er onmiddellijk mee te stoppen.
Andere medische aandoeningen geassocieerd met vasculaire bijwerkingen	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriale fibrillatie, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

### **Symptomen van ATE**

Indien de symptomen zich voordoen moet de vrouw geadviseerd worden om dringende medische hulp te zoeken en de zorgverlener op de hoogte te brengen van het feit dat ze een HCC neemt.

Symptomen van een cerebrovasculair accident kunnen bestaan uit:

- plotse zwakte of verdoofd gevoel van het gezicht, de arm of het been, vooral aan één lichaamszijde;
- plotse problemen om te lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of van coördinatie;
- plotse verwardheid, problemen om te spreken of te begrijpen;
- plotse problemen met het zien uit één oog of uit beide ogen;
- plotse, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder gekende oorzaak;
- bewustzijnsverlies of flauwvallen met of zonder beroerte.

Tijdelijke symptomen suggereren dat het voorval een transiënt ischemische aanval is (TIA).

Symptomen van een myocardinfarct (MI) kunnen bestaan uit:

- pijn, ongemak, druk, zwaartegevoel, nijpend of bedrukt gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, de kaak, de keel, de arm en de maag;
- een opgeblazen gevoel, indigestie of stikken;
- zweten, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Er moet ook rekening gehouden worden met de mogelijkheid van het bestaan van een bloedverdunnende behandeling. Geschikte alternatieve contraceptie moet gestart worden omwille van de teratogeniciteit van de bloedverdunnende behandeling (coumarines).

#### • *Tumoren*

In sommige epidemiologische studies is bij vrouwen die gedurende lange tijd een oraal combinatiecontraceptivum gebruikten een verhoogd risico van cervixkanker gerapporteerd. Er blijft discussie bestaan over de mate waarin deze bevinding toe te schrijven is aan versturende effecten zoals seksueel gedrag en andere factoren zoals het humaan papillomavirus (HPV).

Uit een meta-analyse van 54 epidemiologische studies blijkt een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) van borstkanker bij huidige gebruiksters van een oraal combinatiecontraceptivum. Het extra risico verdwijnt geleidelijk over een periode van 10 jaar na het beëindigen van het orale combinatiecontraceptivum. Omdat borstkanker bij vrouwen onder de 40 jaar zelden voorkomt is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij huidige of vroegere gebruiksters van een oraal combinatiecontraceptivum klein ten opzichte van het globale borstkankerrisico. Deze studies toonden geen oorzakelijk verband aan. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van het feit dat borstkanker bij gebruiksters van een oraal combinatiecontraceptivum eerder gediagnosticeerd wordt, van de biologische effecten van orale combinatiecontraceptiva of van een combinatie van beide. Borstkankers die gediagnosticeerd werden bij vrouwen die ooit een oraal



combinatiecontraceptivum gebruiken zijn klinisch minder vergevorderd dan kankers gediagnosticeerd bij andere vrouwen.

Alle vrouwen die de pil nemen en zeker vrouwen ouder dan 35 jaar zouden regelmatig een borstonderzoek moeten krijgen.

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

- *Andere aandoeningen*

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie of een positieve familiale anamnese daarvan kan het risico van pancreatitis verhoogd zijn tijdens gebruik van orale combinatiecontraceptiva.

Hoewel geringe verhogingen van de bloeddruk gerapporteerd werden bij veel vrouwen die orale combinatiecontraceptiva gebruiken is er zelden sprake van een klinisch relevante bloeddrukstijging. Enkel als dat wel zo zou zijn is het verantwoord onmiddellijk de orale combinatiecontraceptiva te stoppen. Er werd geen systematisch verband tussen orale combinatiecontraceptiva en klinische hypertensie aangetoond. Indien een gebruikster van een oraal combinatiecontraceptivum met vooraf bestaande hypertensie blijvend verhoogde bloeddrukwaarden heeft of als de significant verhoogde bloeddruk niet reageert op antihypertensieve behandeling, moeten de orale combinatiecontraceptiva worden stopgezet. Men kan eventueel besluiten opnieuw met een oraal combinatiecontraceptivum te beginnen indien de bloeddrukwaarden met een antihypertensieve behandeling normaliseren.

Optreden of verergering van de volgende aandoeningen is gerapporteerd, zowel tijdens de zwangerschap als tijdens gebruik van orale combinatiecontraceptiva zonder dat er een eenduidig bewijs is van een verband met orale combinatiecontraceptiva: cholestatische geelzucht en/of pruritus; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematoses; het hemolytisch-uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies, depressieve stemming.

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

Bij acute of chronische afwijkingen van de leverfunctie kan het nodig zijn het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva stop te zetten tot de leverfunctiewaarden weer normaal zijn. Als er opnieuw cholestatische geelzucht en/of pruritus optreedt nadat dit eerder tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van orale geslachtssteroïden is opgetreden, moet men het orale combinatiecontraceptivum stopzetten.

Orale combinatiecontraceptiva kunnen de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie beïnvloeden, maar er is geen bewijs dat een andere therapeutische aanpak vereist is bij diabetespatiënten die een laaggedoseerd oraal combinatiecontraceptivum gebruiken. Men moet vrouwen met diabetes echter zorgvuldig begeleiden, vooral tijdens de eerste maanden inname van het orale combinatiecontraceptivum.

Het verergeren van endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn gerapporteerd tijdens gebruik van orale combinatiecontraceptiva.

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.

Een enkele keer kan chloasma voorkomen, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een neiging tot chloasma moeten tijdens gebruik van een oraal combinatiecontraceptivum blootstelling aan zon en ultraviolette straling vermijden.

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Dit geneesmiddel bevat ook sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **Klinisch onderzoek /raadpleging**

Voor men Eleonor 20 start of opnieuw start is een volledig klinisch onderzoek (met inbegrip van familiale anamnese) vereist en moet zwangerschap uitgesloten zijn. Men moet de bloeddruk meten en een klinisch onderzoek doen op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk dat de vrouw attent gemaakt wordt op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Eleonor 20 in vergelijking met andere HCC's, de symptomen van VTE en ATE, de gekende risicofactoren en wat te doen in het geval van een vermoede trombose.

Men moet de vrouw uitleggen dat zij de bijsluiter zorgvuldig moet lezen en dat zij de adviezen moet opvolgen. Hoe vaak en op welke wijze men de vrouw later onderzoekt gebeurt op geleide van bestaande praktijkrichtlijnen maar is aan elke vrouw afzonderlijk aangepast.

Men moet vrouwen uitleggen dat hormonale contraceptiva geen bescherming bieden tegen hiv-infectie (aids) of tegen andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

### Verminderde betrouwbaarheid

Bij vergeten inname, braken, diarree of gebruik van andere geneesmiddelen kan de werkzaamheid van orale combinatiecontraceptiva verminderd zijn.

### Verminderde cycluscontrole

Bij alle orale combinatiecontraceptiva kan onregelmatig bloedverlies (tussentijds vaginaal bloedverlies of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden. Daarom is beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli. Meer dan 50% van de vrouwen die Eleonor 20 gebruiken hadden onregelmatig bloedverlies (tussentijds vaginaal bloedverlies en/of een doorbraakbloeding) tijdens de eerste 6 maanden. Als het onregelmatig bloedverlies aanhoudt of pas optreedt na eerdere, regelmatige cycli moet men aan een niet-hormonale oorzaak denken. Met afdoende diagnostische maatregelen, eventueel met inbegrip van een curettage, kan men maligniteit of zwangerschap uitsluiten.

Bij sommige vrouwen kan de dervingsbloeding achterwege blijven tijdens het pilvrije interval. Als de vrouw het oraal combinatiecontraceptivum heeft ingenomen volgens de aanwijzingen van rubriek 4.2 is een zwangerschap onwaarschijnlijk. Als het oraal combinatiecontraceptivum echter niet volgens deze aanwijzingen werd ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven dervingsbloeding of als de dervingsbloeding twee keer uitblijft dan moet men een zwangerschap uitsluiten vooraleer het oraal combinatiecontraceptivum verder mag gebruikt worden.

### Inname stopzetten bij zwangerschapswens

Vrouwen die Eleonor 20 stopzetten omdat ze zwanger willen worden moeten weten dat foliumzuurtekort kan leiden tot neurale buisdefecten bij het ongeboren kind. Men moet hun aanraden foliumzuursupplementen te gebruiken voor en tijdens de zwangerschap.

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

Opmerking: De voorschrijfinformatie van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen moet geraadpleegd worden om mogelijke interacties te identificeren.

Effecten van andere geneesmiddelen op Eleonor 20

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

### Behandeling

Enzyminductie kan al na enkele dagen van de behandeling waargenomen worden. Maximale enzyminductie wordt gewoonlijk binnen enkele weken gezien. Na het stoppen van de geneesmiddelbehandeling kan de enzyminductie gedurende ongeveer 4 weken aanhouden.

#### *Behandeling op korte termijn*

Vrouwen die behandeld worden met enzyminducerende geneesmiddelen moeten tijdelijk een barrièremethode gebruiken of een andere contraceptiemethode bovenop het COC. De barrièremethode moet gebruikt worden gedurende de volledige periode van de bijkomende geneesmiddelbehandeling en gedurende 28 dagen na het stopzetten ervan.

Als de geneesmiddelbehandeling voortgezet wordt na het einde van de tabletten in de COC-strip, moet onmiddellijk met de volgende COC-strip gestart worden zonder de gebruikelijke pilvrije periode.

#### *Behandeling op lange termijn*

Bij vrouwen met een langdurige behandeling met enzyminducerende geneesmiddelen is een andere betrouwbare, niet-hormonale contraceptiemethode aanbevolen.

De volgende interacties werden in de literatuur gemeld.

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

Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidone, rifampicine, en HIV-geneesmiddelen ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

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

Veel combinaties van HIV-protease inhibitoren en non-nucleoside reverse transcriptase-inhibitoren, met inbegrip van combinaties met HCV-inhibitoren kunnen de plasmaconcentraties van oestrogenen en progestagenen verhogen of verlagen wanneer ze samen met COC's worden toegediend. Het netto-effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijfinformatie van gelijktijdige HIV-/HCV-geneesmiddelen geraadpleegd worden om mogelijke interacties te identificeren en eventuele gerelateerde aanbevelingen. Bij twijfel moet een bijkomende barrièremethode als contraceptie gebruikt worden door vrouwen die een behandeling krijgen met een protease-inhibitor of met een non-nucleoside reverse transcriptase-inhibitor.

#### *Stoffen die de klaring van COC's verlagen (enzyme-inhibitoren)*

Sterke en matige CYP3A4 inhibitoren, zoals azool-antimycotica (bijv. itraconazol, voriconazol, fluconazol) en verapamil, macroliden (bijv. clarithromycine, erythromycine), diltiazem en pompelmoessap, kunnen de concentraties van het oestrogeen of het progestageen of beide in plasma verhogen.

*Verminderde absorptie:* Geneesmiddelen die de gastro-intestinale beweeglijkheid kunnen verhogen, bv. metoclopramide, kunnen de hormonenabsorptie verminderen.

Er is aangetoond dat een etoricoxibdosering van 60 tot 120 mg/dag de plasmaconcentratie van ethinylestradiol respectievelijk 1,4 tot 1,6 keer verhoogt bij gelijktijdig gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum met 35 µg ethinylestradiol.

#### *Effecten van Eleonor 20 op andere geneesmiddelen*

Orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Verhoogde plasmaconcentraties van ciclosporine zijn gerapporteerd bij concomitante toediening van COC's. Het is aangetoond dat COC's het metabolisme van lamotrigine induceren, wat resulteert in subtherapeutische plasmaconcentraties van lamotrigine.

Troleandomycine kan het risico op intrahepatische cholestase verhogen als het samen met COC's wordt toegediend.

Ethinylestradiol is in vitro een reversibele inhibitor van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2, evenals een mechanisme gebaseerde inhibitor van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2. In klinische studies heeft de toediening van een hormonaal anticonceptivum met ethinylestradiol niet geleid tot een verhoging of enkel tot een lichte verhoging van de concentraties van CYP3A4 substraten (bijv. midazolam) in plasma, terwijl de concentraties van CYP1A2 substraten in plasma licht (bijv. theofylline) of matig (bijv. melatonine en tizanidine) kunnen verhogen.

#### Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C-virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3).

Daarom moeten gebruiksters van Eleonor 20 overstappen op een alternatieve methode van anticonceptie (bv. progestageen-alleen anticonceptie of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze geneesmiddelen begint. Eleonor 20 kan weer gestart worden 2 weken na het afronden van de behandeling met deze geneesmiddelen.

Met moet de samenvatting van de productkenmerken en van de voorgeschreven geneesmiddelen nazien op mogelijke interacties met Eleonor 20.

- Laboratoriumonderzoek

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan het resultaat van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden. Hiertoe behoren lever-, schildklier- en bijnierfunctietests en plasmawaarden van carrierproteïnen (vb. corticosteroidbindende globuline, lipiden/lipoproteïnefracties), de parameters van het koolhydratenmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normale laboratoriumbereik.

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

### Zwangerschap

Eleonor 20 is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap.

Men moet zwangerschap uitsluiten vooraleer men met Eleonor 20 begint. Wordt een vrouw zwanger terwijl ze Eleonor 20 neemt dan moet ze onmiddellijk stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.

De meeste epidemiologische studies hebben echter geen toegenomen risico van aangeboren afwijkingen aangetoond bij kinderen van wie de moeder vóór de zwangerschap orale contraceptiva hadden ingenomen, noch een teratogeen effect bij onbedoeld gebruik van orale contraceptiva in het begin van de zwangerschap.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE tijdens de postpartum periode als er opnieuw gestart wordt met Eleonor 20 (zie rubriek 4.2 en 4.4).

#### Borstvoeding

Borstvoeding kan door orale contraceptiva worden beïnvloed, omdat ze de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen wijzigen. Daarom raadt men meestal aan geen orale contraceptiva te gebruiken zolang de moeder borstvoeding geeft. Kleine hoeveelheden anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen in de moedermelk worden uitgescheiden. Deze hoeveelheden kunnen invloed op het kind hebben.

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

Eleonor 20 beïnvloedt de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen niet.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende (> 10%) ongewenste effecten die met het gebruik van Eleonor 20 in verband zijn gebracht zijn hoofdpijn (met inbegrip van migraine), tussentijds vaginaal bloedverlies en doorbraakbloedingen.

Orgaansysteem	Incidentie van bijwerkingen				
	Vaak ( $\geq 1/100$ - $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ - $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$ )	Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaginitis, met inbegrip van candidiasis				
Immuunsysteem-aandoeningen			Allergische reacties, overgevoeligheid	Angio-oedeem, ernstige anafylactische reacties met symptomen in de luchtwegen en de bloedsomloop	Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Veranderde eetlust (meer of minder), vochtretentie	Verminderde glucosetolerantie		
Psychische stoornissen	Depressieve stemming, veranderde stemming	Verminderd libido	Verhoogd libido		

Zenuwstelsel-aandoeningen	Zenuwachtigheid, slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn	Migraine			
Oogaandoeningen	Dysopie		Intolerantie voor contactlenzen		
Bloedvataandoeningen			Arteriële tromboembolie (ATE), Veneuze tromboembolie (VTE)		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Nausea, buikpijn	Diarree, braken, buikkrampen, flatulentie			
Lever- en galaandoeningen			Cholestatische icterus		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne	Exantheem, chloasma (melasma) mogelijk definitief, hirsutisme, alopecia, rash, urticaria	Erythema nodosum, erythema multiforme		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijn in de borst, gevoelige borsten, dysmenorroe, veranderingen van het menstruele bloedverlies, veranderingen van de baarmoederhals en het cervixslijm, amenorroe	Vergroting van de borsten	Secretie uit de borstklieren, vaginale secretie		
Onderzoeken	Gewichtstoename	Verhoogde bloeddruk, veranderingen van de bloedlipidenspiegels in het serum, met inbegrip van hypertriglyceridemie	Gewichtsverlies, daling van het foliumzuurgehalte in het bloed		

#### Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen.

Een verhoogd risico op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, met inbegrip van myocardinfarct, beroerte, transiënt ischemische aanval, veneuze trombose en pulmonale embolie werden gezien bij vrouwen die HCC's gebruiken. Dit wordt uitgebreider besproken in rubriek 4.4.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gerapporteerd bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva gebruikten en worden besproken in rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:

- Veneuze trombo-embolie;
- Arteriële trombo-embolie;
- Hypertensie;
- Levertumoren;
- Baarmoederhalskanker;
- Cholestatische icterus

Bovendien werden de onderstaande bijwerkingen gerapporteerd tijdens het gebruik van orale contraceptieve combinatiepreparaten. De frequentie van deze ongewenste effecten kon op basis van de beschikbare gegevens niet worden berekend:

- ontsteking van de oogzenuw (die tot gedeeltelijk of volledig visusverlies kan leiden),
- erger worden van spataders,
- pancreatitis in geval van gelijktijdige ernstige hypertriglyceridemie,
- aandoeningen van de galbaas, met inbegrip van galstenen (orale contraceptieve combinatiepreparaten kunnen aandoeningen van de galblaas veroorzaken of bestaande aandoeningen van de galblaas verergeren),
- hemolytisch-uremisch syndroom,
- herpes gestationis,
- otosclerose,
- erger worden van systemische lupus erythematoses,
- erger worden van porfyrie,
- erger worden van de chorea van Sydenham,
- erger worden van depressie,
- erger worden van chronisch inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn en colitis ulcerosa)
- chloasma.

De frequentie van diagnose van borstkanker is licht verhoogd bij gebruiksters van orale anticonceptiva. Aangezien borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is de stijging van het aantal gevallen klein in verhouding tot het totale risico op borstkanker. Het is niet bekend of er een oorzakelijk verband is met het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva. Voor meer informatie zie rubrieken 4.3 en 4.4.

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

#### *Interacties*

Doorbraakbloeding en/of falen van het contraceptivum kunnen resulteren uit de interacties van andere geneesmiddelen (enzyminducerende geneesmiddelen) met orale contraceptiva (zie rubriek 4.5).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

#### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen gerapporteerd van ernstige effecten bij overdosering. Volwassenen en kinderen kunnen na een overdosis orale contraceptiva de volgende symptomen vertonen: misselijkheid, braken, gevoelige borsten, slaperigheid, buikpijn, moeheid. Bij vrouwen en meisjes kan er vaginaal

bloedverlies optreden. Een dervingsbloeding kan zelfs optreden bij meisjes voor hun menarche, als ze het geneesmiddel per vergissing innemen. Er bestaat geen specifiek antidotum. Symptomatische behandeling is aangewezen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: progestagenen en oestrogenen, vaste combinatie  
ATC-code: G03AA07

Eleonor 20 omhulde tabletten zijn een combinatiepreparaat voor orale contraceptie en bevatten ethinylestradiol (EE) en levonorgestrel.

#### **Ethinylestradiol**

##### Werkingsmechanisme

Ethinylestradiol is een krachtig oraal synthetisch oestrogeen. Net zoals het natuurlijke oestradiol heeft ethinylestradiol een proliferatief effect op het epitheel van de vrouwelijke geslachtsorganen.

##### Farmacodynamische effecten

Het stimuleert de productie van cervicaal mucus, vermindert de viscositeit ervan en maakt het rekbaarder. Ethinylestradiol ondersteunt de groei van de melkkliergangen en remt lactatie. Ethinylestradiol stimuleert de extracellulaire vochtretentie. Ethinylestradiol beïnvloedt de parameters van het vet- en koolhydratenmetabolisme, de hemostase, het renine-angiotensine-aldosteron-systeem en de serumbindende proteïnen.

#### **Levonorgestrel**

##### Werkingsmechanisme

Levonorgestrel is de biologisch actieve d-configuratie van norgestrel. Het is een krachtig gestageen.

##### Farmacodynamische effecten

Het meest specifieke progestatieve effect is secretoire endometriumopbouw. Levonorgestrel remt de secretie van gonadotrofine in de hypofysevoorkwab. De anti-ovulatoire dosis is 0,06 mg per dag.

Naast zijn gestagene werking bezit levonorgestrel eveneens vrij krachtige anti-oestrogene en zwakke androgene eigenschappen. Het anti-oestrogene effect is te merken aan de significante vermindering van de rekbaarheid van het cervicale mucus en de verdwijning van het varenpatroon bij uitkristalliseren ervan.

In vergelijking met progesteron is levonorgestrel thermogeen.

Op basis van klinische studies bij in totaal 2.498 vrouwen tussen de 18 en 40 jaar was de berekende Pearl Index ongeveer 0,69 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,30 – 1,36) op basis van in totaal 15.026 cycli.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### **Levonorgestrel**

##### Absorptie

Levonorgestrel wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening. De maximale serumconcentratie van ongeveer 2,3 ng/ml wordt ongeveer 1,3 uur na toediening bereikt. De biologische beschikbaarheid is bijna 100%.

##### Distributie



Levonorgestrel wordt gebonden aan serumalbumine en aan geslachtshormoonbindend globuline (SHBG). Slecht 1,1% van de totale serumconcentratie van het werkzame bestanddeel is aanwezig als vrij steroid. Ongeveer 65% wordt specifiek aan het SHBG gebonden en ongeveer 35% wordt niet-specifiek gebonden aan albumine. Ethinylestradiol induceert een stijging van het SHBG wat de relatieve verdeling van levonorgestrel in meerdere proteïnefracties beïnvloedt. Door de inductie van bindend proteïne stijgt de SHBG-gebonden fractie en daalt de albuminegebonden fractie. Het schijnbare distributievolume van levonorgestrel na toediening van een enkele dosis bedraagt 129 l.

#### Biotransformatie

Levonorgestrel wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door reductie in de  $\Delta 4$ -3-oxo-groep, hydroxylering van de  $2\alpha$ -,  $1\beta$ - en  $16\beta$ -posities en daaropvolgende conjugatie. In het bloed circuleren vooral de volgende metabolieten:  $3\alpha$ -,  $5\beta$ -tetrahydrolevonorgestrelsulfaat dat vooral als glucuronide wordt uitgescheiden. Een deel van het onveranderde levonorgestrel circuleert ook als  $17\beta$ -sulfaat. Er zijn interindividuele verschillen in de metabole uitscheiding wat gedeeltelijk de sterke schommelingen van de levonorgestrelconcentraties bij gebruiksters kan verklaren.

#### Eliminatie

De serumconcentraties van levonorgestrel dalen in twee fasen. De terminale fase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 25 uur. Levonorgestrel en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk via de urine (40-68%) en ook via de feces (16-48%) uitgescheiden.

#### Steady-state

Tijdens het ononderbroken gebruik van Eleonor 20 wordt de serumconcentratie van levonorgestrel ongeveer drie keer zo hoog en bereikt een steady-state in het tweede deel van de behandelingscyclus. De farmacokinetiek van levonorgestrel wordt beïnvloed door de serumconcentratie van SHBG dat met ongeveer 1,5-1,6 stijgt tijdens oestradioltoediening. Daardoor dalen de serumklaringssnelheid en het distributievolume licht tijdens de steady-state (0,7 ml/min/kg en ongeveer 100 l).

### **Ethinylestradiol**

#### Absorptie

Na orale toediening wordt ethinylestradiol snel en volledig geabsorbeerd. Binnen de 1-2 uur na inname worden de maximale serumconcentraties van ongeveer 50 pg/ml bereikt. Tijdens absorptie en de eerste leverpassage wordt ethinylestradiol uitgebreid gemetaboliseerd zodat de gemiddelde orale biologische beschikbaarheid ongeveer 45% is (met een interindividuele variatie van ongeveer 20 – 65%).

#### Distributie

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

#### Biotransformatie

Ethinylestradiol wordt presystemisch geconjugeerd, zowel in de mucosa van de dunne darm als in de lever. Ethinylestradiol wordt vooral gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering waarbij meerdere gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten worden gevormd. Deze zijn als vrije metabolieten en als glucuronide- en sulfaatconjugaten in het serum detecteerbaar. Ethinylestradiol wordt enterohepatisch gecirculeerd.

#### Eliminatie

De serumconcentraties van ethinylestradiol daalt in twee fasen met een halfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 1 en 10-20 uur.

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

#### Steady-state

Tijdens het ononderbroken gebruik van Eleonor 20 is er ongeveer een verdubbeling van de serumconcentratie van ethinylestradiol. Door de dagelijkse inname en de variërende halfwaardetijd in de laatste fase van serumklaring wordt de steady-state na ongeveer 1 week bereikt.

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

Niet-klinische studies met ethinylestradiol en levonorgestrel onthulden de verwachte oestrogene en progestagene effecten.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit. Wel moet bedacht worden dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet

Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat  
Maïszetmeel  
K25-povidon  
Talk

#### Omhulsel van de tablet

Calciumcarbonaat  
Carnaubawas  
Macrogol 6000  
K 90-povidon  
Sucrose  
Talk

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.

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

De omhulde tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen met 21 omhulde tabletten en verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

1 x 21, 3 x 21, 6 x 21, 13 x 21 en 50 x 21 omhulde tabletten.

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

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

BE314395

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 februari 2008

Datum van laatste verlenging: 28 december 2017

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

09/2023