

## Samenvatting van de kenmerken van het product

Deel IB1

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lovette

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Per tablet 100 µg levonorgestrel en 20 µg ethinylestradiol

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Omhulde tabletten

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische Indicaties**

Anticonceptie

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening (21 dagen verpakking)**

##### **4.2.1 HOE WORDT LOVETTE<sup>®</sup> INGENOMEN**

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zonodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de strip staat aangegeven. Gedurende 21 dagen moet dagelijks steeds één tablet worden ingenomen. Daarna volgt een periode van 7 dagen waarin geen tabletten worden ingenomen. Tijdens deze periode treedt doorgaans een onttrekkingsbloeding op. Deze bloeding begint meestal op de tweede of derde dag na de laatste tablet en is niet altijd voorbij op de dag waarop met de volgende strip wordt begonnen.

##### **4.2.2 HOE BEGINNEN MET LOVETTE<sup>®</sup>**

###### *Geen hormonaal anticonceptivum in de voorafgaande maand*

De eerste tablet dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus te worden ingenomen (d.i. op de eerste dag van de menstruatie). Het is ook mogelijk om op de tweede tot vijfde dag te beginnen maar in dat geval wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van de eerste cyclus aanvullend een niet-hormonale anticonceptie methode (zoals condooms) te gebruiken.

###### *Overschakelen van een ander combinatie oraal anticonceptivum (OAC)*

Bij voorkeur moet worden begonnen op de dag na inname van de laatste actieve tablet van het voorafgaande OAC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode (of de laatste placebotablet) van het voorafgaande OAC.

###### *Overschakelen van een progestageenmethode (minipil, injectiepreparaat, implantaat)*

De vrouw mag overschakelen van de minipil wanneer zij wil (van een implantaat op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar tijdens de eerste 7 dagen moet aanvullend een niet-hormonale anticonceptie methode worden gebruikt.

*Na een abortus in het eerste trimester*

De vrouw mag direct beginnen; in dit geval hoeven geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen.

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

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie Paragraaf 4.6.

Omdat de periode direct na de bevalling geassocieerd wordt met een verhoogd risico van trombo-embolie, dient niet eerder dan 21-28 dagen na de bevalling of na een miskraam in het tweede trimester van de zwangerschap met combinatie-OAC begonnen te worden. Als een vrouw later begint dan wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen aanvullend een niet-hormonale anticonceptie methode te gebruiken. Mocht in deze situatie inmiddels geslachtsgemeenschap hebben plaatsgevonden, dan moet eerst een eventuele zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met het combinatie-OAC begint.

#### 4.2.3 WAT TE DOEN NA HET VERGETEN VAN TABLETTEN

De betrouwbaarheid van de anticonceptie kan verminderen als werkzame pillen worden vergeten, vooral als de gemiste pillen de pil-vrije periode verlengen.

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

Als de tablet **meer dan 12 uur te laat is** ingenomen, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. Het beleid dient dan te worden bepaald op geleide van de volgende basisregels:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 achtereenvolgende dagen onderbroken worden.
2. Tabletten moeten 7 dagen zonder onderbreking worden ingenomen om de hypofyse-ovariumas voldoende te onderdrukken.

Derhalve kunnen in de klinische praktijk de volgende adviezen worden gegeven:

**Eerste week**

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Bovendien dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een niet-hormonale anticonceptie methode te worden gebruikt. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de voorafgaande 7 dagen dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. De kans op zwangerschap wordt groter naarmate er meer tabletten zijn vergeten en deze tabletten korter na het tabletvrije interval zijn vergeten.

**Tweede week**

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Als de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de éérste vergeten tablet allemaal correct heeft ingenomen, is geen aanvullende anticonceptie nodig. Als dit niet het geval is, of als méér dan 1 tablet is vergeten, dan moet haar aangeraden worden om gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een niet-hormonale anticonceptie methode te gebruiken.

**Derde week**

Vanwege de naderende 7 daagse tabletvrije periode dreigt het gevaar van verminderde betrouwbaarheid. Door het aanpassen van het tabletinnameschema kan echter worden

voorkomen dat de contraceptieve betrouwbaarheid daadwerkelijk vermindert. Bij het opvolgen van één van de volgende twee adviezen is dan ook geen aanvullende anticonceptie nodig mits de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet allemaal correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet zijn het eerste van de hierna gegeven adviezen volgen en bovendien gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een niet-hormonale anticonceptie methode gebruiken.

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten en moet na de laatste tablet meteen doorgaan met de volgende strip, m.a.w. er mag geen onderbreking zijn tussen de strips. De vrouw heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot aan het einde van de tweede strip maar er kan in die tijd wel enig bloedverlies ('doorbraakbloeding' of 'spotting') optreden tijdens het gebruik van deze strip.

De vrouw mag ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van tabletten uit de huidige strip. Ze kan dan een tabletvrije periode van maximaal 7 dagen inlassen, inclusief de dagen waarop zij tabletten was vergeten, en na die periode doorgaan met de volgende strip.

Als een vrouw na het vergeten van tabletten geen onttrekkingsbloeding heeft in de eerstvolgende normale tabletvrije periode dan moet rekening worden gehouden met een eventuele zwangerschap.

#### 4.2.4 WAT TE DOEN NA OVERGEVEN

Als een pilgebruikster binnen 3-4 uur na de inname van een tablet moet overgeven is er kans op onvolledige absorptie. In dat geval geldt het advies voor het vergeten van tabletten dat in paragraaf 4.2.3 is gegeven. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere strip nemen.

#### 4.2.5 HET UITSTELLEN VAN DE MAANDELIJKSE BLOEDING

Om een maandelijks bloeding uit te stellen dient de vrouw zonder een tabletvrije periode door te gaan met de volgende strip. Naar gelang haar wens kan zij met deze strip een aantal dagen of tot het einde doorgaan. Tijdens de verlenging kan doorbraakbloeding of spotting optreden.

Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen wordt de reguliere inname van Lovette hervat.

Als een vrouw de begindag van haar menstruatie blijvend wil veranderen kan men haar aanraden om haar eerstvolgende tabletvrije periode te verkorten met zoveel dagen als zij wenst. Hoe korter de tabletvrije periode wordt, des te groter wordt ook de kans op het uitblijven van de onttrekkingsbloeding en het optreden van doorbraakbloeding of spotting tijdens het gebruik van de volgende strip (vergelijkbaar met het uitstellen van de menstruatie).

### 4.3 Contra-indicaties

Combinatie-OAC's mogen niet worden gebruikt in aanwezigheid van een van de hieronder vermelde aandoeningen. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van het combinatie-OAC dan moet het gebruik hiervan onmiddellijk worden gestaakt.

- Manifeste of eerder doorgemaakte veneuze trombose, al dan niet gepaard gaande met longembolie;

- Manifeste of eerder doorgemaakte occlusieve arteriële vaataandoeningen (zoals CVA en myocardinfarct) of prodromale aandoeningen (zoals angina pectoris en 'transient ischaemic attack');
- Een van de volgende risicofactoren voor het ontstaan van arteriële trombose:
  - diabetes mellitus met vasculaire symptomen;
  - ernstige of ongecontroleerde hypertensie;
  - ernstige dyslipoproteïnemie.
- Al dan niet erfelijke predispositie voor veneuze of arteriële trombose.
- Aanwezigheid van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen van de geslachtsorganen, de mammae of de lever, of een vermoeden daarvan.
- Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Zwangerschap of een vermoeden daarvan.
- Overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van Lovette®.

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

##### 4.4.1. WAARSCHUWINGEN

Indien er sprake is van een van de hierna vermelde aandoeningen/risicofactoren, moeten in elk individueel geval de voordelen en de risico's verbonden met het gebruik van combinatie-OAC's tegen elkaar worden afgewogen en met de vrouw worden besproken voordat zij besluit het combinatie-OAC te gaan gebruiken. Indien een combinatie-OAC wordt voorgeschreven, dient de gebruikster er nadrukkelijk op gewezen te worden dat zij contact moet opnemen met de arts indien de aandoening of risicofactor verergert of voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van het combinatie-OAC. De arts dient dan te overwegen of het gebruik eventueel moet worden gestaakt.

##### 1) VENEUZE EN ARTERIËLE VAATSTOORNISSEN

Bij gebruik van een gecombineerd OAC bestaat een toegenomen risico van veneuze tromboembolische aandoeningen (VTE) in vergelijking met geen gebruik. Het verhoogde risico van VTE is het hoogst gedurende het allereerste jaar dat een vrouw een gecombineerd OAC gebruikt. Dit verhoogde risico ligt lager dan het risico van VTE tijdens zwangerschap, wat wordt geschat op 60 gevallen per 100.000 zwangerschappen. In 1-2% van de gevallen heeft VTE een dodelijke afloop.

Het totale absolute risico (incidentie) van VTE voor OAC's die 30 µg ethinylestradiol en levonorgestrel bevatten, bedraagt ongeveer 20 gevallen per 100.000 vrouw-gebruiksjaaren.

- Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij combinatie-OAC-gebruiksters neemt verder toe:
  - met toenemende leeftijd;
  - bepaalde erfelijke of verworven trombofilieën: indien er een positieve familieanamnese is (veneuze trombo-embolie op relatief jonge leeftijd bij een eerstegraadsfamilielid) dient verder onderzoek plaats te vinden;
  - bij immobilisatie en operatie (vooral van de benen) en grote traumata. Daarom wordt geadviseerd in deze situaties het pilgebruik te staken (bij electieve operaties tenminste 4 weken van tevoren) en niet eerder te hervatten dan twee weken na volledige mobilisatie;

- na een recente bevalling of een miskraam in het 2e trimester.
  - bij obesitas (body mass index groter dan 30 kg/m<sup>2</sup>).
  - en mogelijk ook bij oppervlakkige flebitis en bij varicosis. Over een mogelijke rol hiervan met betrekking tot het ontstaan of bevorderen van diepe veneuze trombose bestaat geen consensus.
- Het gebruik van hormonale anticonceptiva is in verband gebracht met het optreden van arteriële trombose en hiermee gepaard gaande complicaties, soms met fatale afloop.
- Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties bij combinatie-OAC-gebruiksters neemt verder toe:
    - met toenemende leeftijd;
    - bij roken (vrouwen ouder dan 35 jaar wordt geadviseerd niet te roken, als zij een combinatie-OAC willen gebruiken);
    - bij dyslipoproteïnemie.
    - bij obesitas (body mass index groter dan 30 kg/m<sup>2</sup>);
    - bij hypertensie;
    - bij diabetes mellitus;
    - bepaalde erfelijke of verworven trombofilieën: indien er een positieve familieanamnese is (arteriële trombose op relatief jonge leeftijd bij een eerstegraadsfamilielid) dient verder onderzoek plaats te vinden;.
  - en mogelijk ook bij een valvulaire hartaandoening en bij atriumfibrillatie;
- Het voor het eerst optreden of verergeren van migraineuze hoofdpijn of een verhoogde incidentie van ongebruikelijk zware hoofdpijn (hetgeen wordt beschouwd als een mogelijke risicofactor voor cerebrale trombose) is een reden om onmiddellijk met het combinatie-OAC gebruik te stoppen. Vrouwen met migraine (met name migraine met aura) hebben een verhoogde kans op beroertes, welk risico verder kan toenemen door gebruik van een combinatie-OAC.
- De arts zal bij het voorschrijven van combinatie-OAC's bedacht moeten zijn op de mogelijkheid van vasculaire complicaties en dus rekening moeten houden met eventuele risicofactoren voor veneuze en arteriële aandoeningen.
- Bij vermoede of manifeste trombose dient het gebruik van het combinatie-OAC te worden gestaakt en zorg te worden gedragen voor adequate niet-hormonale anticonceptieve maatregelen.

## 2) Tumoren

- In sommige epidemiologische studies is een verhoogd risico voor cervixcarcinoom gerapporteerd bij vrouwen die langdurig een combinatie-OAC gebruiken, maar er is verschil van mening over de mate waarin dit is toe te schrijven aan versturende factoren zoals seksueel gedrag en het voorkomen van het humaan papilloma virus (HPV).
- Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft laten zien dat bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico

bestaat dat borstkanker wordt gediagnostiseerd (RR = 1,24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Overigens is er een tendens dat borstkanker, gediagnostiseerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnostiseerd in vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt. Het waargenomen verhoogde risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker in combinatie-OAC gebruiksters, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide.

- In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van combinatie-OAC's goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamer gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding.

### 3) Andere aandoeningen

- Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familieanamnese hiervan kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan als zij een combinatie-OAC gebruiken.
- In een klein deel van de combinatie-OAC gebruikers is persisterende hypertriglyceridemie gemeld.
- Vrouwen met gecontroleerde hyperlipidemie, moeten zorgvuldig gecontroleerd worden als ze er voor kiezen om combinatie-OACs te gebruiken.
- Hoewel bij veel vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk worden gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Een definitieve relatie tussen combinatie-OAC gebruik en klinische hypertensie is niet aangetoond. Bij vrouwen met hypertensie, een geschiedenis van hypertensie of ziekten gerelateerd aan hypertensie, kan een andere vorm van anticonceptie de voorkeur hebben. Echter, indien bij deze vrouwen begonnen wordt met combinatie-OAC therapie, moet de bloeddruk periodiek gemeten worden. Indien tijdens combinatie-OAC gebruik hypertensie of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op een antihypertensieve therapie reageert dient het combinatie-OAC gebruik te worden gestaakt.
- Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van combinatie-OAC maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: galstenen; porfyrie; gegeneraliseerde lupus erythematosus; het hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

- Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het combinatie-OAC gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, moet het combinatie-OAC gebruik beëindigd worden.
- Hoewel combinatie-OAC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt in diabetespatiënten die een combinatie-OAC gebruiken. Echter, vrouwen met diabetes moeten vooral in het begin van het combinatie-OAC-gebruik onder zorgvuldige controle blijven.
- Er is melding gemaakt van verslechtering van de ziekte van Crohn en van de klinische manifestatie van Dubin-Johnson-syndroom en Rotor-syndroom tijdens combinatie-OAC gebruik.
- Chloasma kan een enkele maal optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze een combinatie-OAC gebruiken.

#### 4.4.2. MEDISCH ONDERZOEK EN CONTROLE

Voordat met een combinatie-OAC wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen, de bloeddruk worden gemeten en lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (Paragraaf 4.3) en waarschuwingen (Paragraaf 4.4.1). Tevens dient de vrouw erop gewezen te worden de bijsluiter goed te lezen en de daarin vermelde adviezen op te volgen. Na het combinatie-OAC drie maanden te hebben gebruikt moet zij voor controle terugkomen, waarbij de bloeddruk opnieuw wordt gemeten en moet worden geïnformeerd of er nog vragen zijn en of er bijwerkingen of klachten zijn. De frequentie en aard van verdere periodieke controles worden individueel bepaald op geleide van het klinisch oordeel.

Men moet de vrouw erop wijzen dat combinatie-OAC's niet beschermen tegen HIV infecties (AIDS) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

#### 4.4.3 VERMINDERDE BETROUWBAARHEID

De betrouwbaarheid van combinatie-OAC's kan verminderd zijn bij het vergeten van tabletten (Paragraaf 4.2.3), braken (Paragraaf 4.2.4) of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen. (Paragraaf 4.5.1).

#### 4.4.4 VERMINDERDE CYCLUSCONTROLE

Bij alle combinatie-OAC's kan onregelmatig vaginaal bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Daarom is een beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Als het onregelmatige bloedverlies langer aanhoudt of pas optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet rekening gehouden worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een gynaecologische afwijking of een zwangerschap uit te sluiten. Curettage kan noodzakelijk zijn.

Bij sommige vrouwen kan het voorkomen dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de tabletvrije periode. Als het combinatie-OAC volgens de aanwijzingen in Paragraaf 4.2 is ingenomen is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het combinatie-OAC echter niet volgens de aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee keer geen onttrekkingsbloeding optreedt, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van het combinatie-OAC wordt voortgezet.

Fytotherapeutica die Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten moeten niet gebruikt worden tijdens het gebruik van Lovette, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van Lovette (zie 4.5 Interacties).

Sommige vrouwen kunnen na het pilgebruik last hebben van amenorroe (mogelijk met anovulatie) of oligomenorroe, in het bijzonder als deze conditie al eerder bestond.

#### 4.4.5 REDENEN OM HET GEBRUIK VAN DIT COMBINATIE-OAC ONMIDDELLIJK TE STAKEN EN MEDISCH ONDERZOEK UIT TE VOEREN

1. Het voor het eerst optreden of verergeren van migraineuze hoofdpijn of een verhoogde incidentie van ongebruikelijk zware hoofdpijn (hetgeen wordt beschouwd als een mogelijke risicofactor voor cerebrale trombose).
2. Plotselinge gehoor- of spraakstoornissen, gevoel van zwakte, plotselinge visusstoornissen (er is melding gemaakt van retinale vasculaire trombose en optische neuritis, wat kan leiden tot gedeeltelijk of compleet verlies van het gezichtsvermogen).
3. De eerste symptomen van een trombose, tromboflebitis of trombo-embolie zoals aangegeven onder veneuze en arteriële stoornissen in bovenstaande paragraaf.
4. Een significante stijging van de bloeddruk, die niet voldoende op een antihypertensieve therapie reageert.
5. Geelzucht (cholestase), hepatitis, gegeneraliseerde pruritus.
6. Een ernstige klinische depressie.
7. Hevige pijn in de bovenbuik of leververgroting.
8. Zwangerschap.

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

### 4.5.1 INTERACTIES

Interacties met geneesmiddelen die leiden tot een verhoogde klaring van ethinylestradiol (EE) en/of progestageen kunnen doorbraakbloedingen en menstruele onregelmatigheden tot gevolg hebben en kunnen mogelijk de werkzaamheid van het combinatie-OAC verminderen, wat kan resulteren in zwangerschap. Dit is aangetoond voor hydantoïnen, barbituraten, primidon, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine en ritanovir en wordt vermoed voor oxcarbazepine, topiramaat en griseofulvine. Het mechanisme van deze

interacties blijkt gebaseerd te zijn op de leverenzyminducerende eigenschappen van deze geneesmiddelen. In het algemeen duurt het 2-3 weken voordat de enzyminductie maximaal is, en dit kan na het stoppen van de therapie nog wel 4 weken aanhouden.

Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) moet niet gelijktijdig met dit geneesmiddel gebruikt worden, daar dit kan leiden tot een verminderde werking van het anticonceptiemiddel. Er is melding gemaakt van doorbraakbloedingen en onbedoelde zwangerschappen als gevolg van (lever)enzyminductie door Sint Janskruid. Het inductieve effect kan nog tenminste twee weken voortduren nadat de behandeling met Sint Janskruid is gestaakt.

Er zijn ook zwangerschappen gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van combinatie-OAC's en antibiotica, zoals ampicillines (en andere penicillines) en tetracyclines. Het werkingsmechanisme berust mogelijk op een vermindering van enterohepatische circulatie van oestrogenen.

Pilgebruiksters die een kortdurende behandeling met één van de bovengenoemde geneesmiddelen of klassen van geneesmiddelen ondergaan moeten naast het combinatie-OAC tijdelijk een niet-hormonale anticonceptie methode gebruiken, en wel tijdens de behandelingsperiode en nog 7 dagen daarna; in het geval van rifampicine zelfs 28 dagen daarna. Als deze periode aan het einde van de strip nog niet voorbij is dan moet de vrouw meteen doorgaan met de volgende strip, zonder de gebruikelijke tabletvrije periode.

Met betrekking tot vrouwen die een langdurige behandeling met een leverenzyminducerend geneesmiddel ondergaan, wordt door deskundigen aanbevolen de anticonceptieve steróïddosis te verhogen. Als een hogere dosis niet gewenst is of onbevredigend of onbetrouwbaar lijkt, bijvoorbeeld als er doorbraakbloedingen optreden, moet een andere, niet-hormonale anticonceptie methode worden aangeraden.

De voorschriften van medicijnen die gelijktijdig worden gebruikt moeten worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

#### 4.5.2 LABORATORIUMBEPALINGEN

Het gebruik van anticonceptieve steróïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen, o.a. lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, serumeiwitten zoals corticosteróïd-bindend globuline, lipiden/lipoproteïnefracties en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik.

#### 4.6 Gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik tijdens zwangerschap is gecontraïndiceerd. Tot dusver zijn er geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder een combinatie-OAC gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap. Evenmin zijn er aanwijzingen voor teratogene afwijkingen in gevallen waarin een combinatie-OAC werd gebruikt zonder dat de gebruikster wist dat zij zwanger was. Dit geldt waarschijnlijk voor alle OAC's hoewel dit tot dusver niet is bevestigd.

De lactatie kan worden beïnvloed door combinatie-OAC's omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en een effect kunnen hebben op de samenstelling ervan. Daarom wordt het gebruik van een combinatie-OAC in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Bij het gebruiken van een combinatie-OAC kunnen kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steróïden en/of

hun metaboliëten worden uitgescheiden met de melk, maar er is geen bewijs dat dit een nadelige invloed heeft op de gezondheid van het kind.

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

Er zijn geen effecten gezien.

#### 4.8 Ongewenste effecten

##### 4.8.1 ERNSTIGE BIJWERKINGEN

Zie Paragraaf 4.4.1.

##### 4.8.2 ANDERE MOGELIJKE BIJWERKINGEN

De meest frequent gemelde bijwerkingen (vaker dan 10%) bij vrouwen die Lovette gebruiken zijn hoofdpijn, waaronder migraines, doorbraakbloeding/spotting.

Met opmaak: Nederlands (standaard)

Andere bijwerkingen die zijn gemeld bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken:

	Vaak ≥1% en < 10%	Soms ≥ 0,1% en < 1%	Zelden ≥0,01% en <0,1%	Zeer zelden < 0,01%
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaginitis, inclusief candidiasis			
Aandoeningen van het immuunsysteem			Anafylactische reacties, waaronder zeer zeldzame gevallen van urticaria, angio-oedeem en ernstige reacties met respiratoire en circulatoire symptomen	Verergering van systemische lupus erythematosus
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Veranderingen in eetlust (verhoogd of verlaagd)	Glucose intolerantie	Verergering van porfyrie
Psychische stoornissen	Stemmingswisselingen, waaronder depressie, verandering in libido			
Aandoeningen van het zenuwstelsel	Nervositeit, duizeligheid			Verergering van chorea
Oogaandoeningen			Intolerantie voor contactlenzen	Optische neuritis, retinale vasculaire trombose
Aandoeningen van de bloedvaten				Verergering van spataderen
Aandoeningen van het maag-darmstelsel	Misselijkheid, braken, buikpijn	Buikkrampen opgeblazen gevoel		Pancreatitis Leveradenomen Hepatocellulaire

				carcinomen
Lever- en galaandbeningen			Cholestatische geelzucht	Aandoeningen aan de galblaas, inclusief galstenen
Aandoeningen van de huid en onderhuid	Acne	Uitslag, chloasma (melasma), welke blijvend kan zijn, hirsutisme, alopecia	Erythema nodosum	Erythema multiforme
Nieren en urinewegen				Hemolytisch uremisch syndroom
Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen	Pijn, gevoeligheid, vergroting van de borsten; secretie dismenorroe, verandering in menstruatie, verandering in cervicaal ectropium en secretie			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vochttretentie/oedeem			
Onderzoeken	Veranderingen in lichaamsgewicht (verhoging of verlaging)	Verhoogde bloeddruk, veranderingen in serum lipide spiegels, waaronder hypertriglyceridemie		

Met opmaak: Nederlands (standaard)

#### 4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering van orale anticonceptiva omvatten onder andere misselijkheid, overgeven, gevoeligheid van de borsten, duizeligheid, buikpijn, slaperigheid/vermoeidheid; bij vrouwen kan een onttrekkingsbloeding optreden. Er bestaat geen tegengif en verdere behandeling, indien noodzakelijk, is alleen symptomatisch.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De anticonceptieve werking van Lovette is gebaseerd op de interactie van verscheidene factoren. Als de belangrijkste daarvan worden remming van de ovulatie en veranderingen in de cervicale secretie gezien. Voorts wordt het endometrium ongeschikt voor implantatie gemaakt.

Het gebruik van combinatie-OAC's biedt naast bescherming tegen zwangerschap verschillende andere voordelen, die samen met de nadelen (zie 'Waarschuwingen' en 'Ongewenste effecten') van belang zijn bij de keuze van een geschikte methode van geboorteregeling. De cyclus wordt regelmatig, de menstruatie is vaak minder pijnlijk en gaat gepaard met minder bloedverlies, met als gevolg daarvan een lagere incidentie van ijzerebreksanemie. Daarnaast is er een kleinere kans op het krijgen van fibrocysteuze mammatumoren, ovariumcysten en ontstekingen in het kleine bekken (PID). Combinatie-OAC's beschermen ook tegen ectopische zwangerschap. Verder zijn er aanwijzingen dat bij gebruik van de hogergedoseerde combinatie-OAC's (50 µg ethinylestradiol) het risico op endometrium- en ovariumkanker verlaagd is. Het moet nog worden bevestigd of dit ook geldt voor de lagergedoseerde combinatie-OAC's.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Ethinylestradiol

Ethinylestradiol wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. Na toediening van 100 µg worden maximale plasmaconcentraties bereikt van 300 pg/ml na 1 tot 1,5 uur. Ethinylestradiol ondergaat een sterk first-pass effect dat een grote interindividuele variatie vertoont. De absolute biologische beschikbaarheid is ca 45 %.

Ethinylestradiol heeft een schijnbaar verdelingsvolume van 5 l/kg en de plasma-eiwitbinding is ca 98%.

Ethinylestradiol wordt volledig gemetaboliseerd (metabole plasmaklaring 5 ml/min/kg). De eliminatiehalfwaardetijd is 20 uur. De gevormde metabolieten worden met de urine (40%) en de faeces (60%) uitgescheiden.

De ethinylestradiol plasmaconcentratie in steady state is ongeveer 40% hoger dan na eenmalige toediening.

Ethinylestradiol gaat in geringe mate over in de moedermelk (0,02%) van de dosis.

Ethinylestradiol induceert de hepatische synthese van sexhormoonbindend globuline (SHBG) en van corticoidbindend globuline (CBG)

Tijdens de behandeling met 30 µg ethinylestradiol neemt de plasmaconcentratie van SHBG toe van 70 tot 200 nmol/l.

### Levonorgestrel

Na orale toediening wordt levonorgestrel snel en volledig geabsorbeerd.

Levonorgestrel wordt voor ca 30% gebonden aan plasma-albumine en voor ca 65% aan SHBG.

Totale plasmaconcentraties levonorgestrel zijn sterk afhankelijk van de SHBG concentraties. Levonorgestrel wordt via het steroïdmechanisme nagenoeg volledig gemetaboliseerd met een metabole plasmaklaring van 1,5 ml/min/kg.

De eliminatiehalfwaardetijd is ca 20 uur na gelijktijdige inname met ethinylestradiol.

De gevormde, niet actieve, metabolieten worden via de urine en de feces in ongeveer gelijke mate uitgescheiden.

Na herhaalde gelijktijdige toediening met ethinylestradiol neemt de plasmaconcentratie van levonorgestrel met een factor 4 toe.

Levonorgestrel gaat in geringe mate over in de moedermelk (0,1% van de dosis).

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactose, microkristallijne cellulose, kaliumpolacriline, magnesiumstearaat, polyethyleenglycol, hydroxypropyl.

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen bijzonderheden.

**6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Op de buitenverpakking staat na "niet te gebruiken na:" en op de strip na "exp." de datum (maand, jaar) aangegeven, waarna de betreffende tabletten niet meer gebruikt kunnen worden.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag**

Niet bewaren boven 25°C.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Verpakking à 3 x 21 en 6 x 21 tabletten in strip.

Primair verpakkingsmateriaal:

PVC strip, aan de achterzijde voorzien van aluminium doordrukfolie.

**6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies**

Niet van toepassing.

**6.7 Naam en permanent adres of officiële vestigingsplaats van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Wyeth Pharmaceuticals B.V.  
Postbus 255  
2130 AG Hoofddorp

**7. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 21187

**8. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

28 april 2008