

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Marvelon 0,150 mg/0,030 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,150 mg desogestrel en 0,030 mg ethinylestradiol.

Hulpstof met bekend effect: lactose monohydraat < 80 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten voor oraal gebruik

De tabletten zijn rond met afgeschuinde rand en hebben een diameter van 6 mm. Aan de ene kant staat "Organon*" en aan de andere kant "TR" boven "5".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hoe wordt Marvelon ingenomen

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen zonedig met wat vloeistof, in de volgorde die op de verpakking staat aangegeven. Gedurende 21 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. Elke volgende strip begint na een interval van 7 dagen zonder tabletten. Tijdens dit interval treedt gewoonlijk een dervingsbloeding op. Deze bloeding begint meestal op de tweede of derde dag na de laatste tablet en is niet altijd beëindigd op de dag waarop met de volgende strip wordt begonnen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Marvelon bij adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet bestudeerd.

Wijze van toediening

Hoe beginnen met Marvelon

Geen voorafgaand hormonaal anticonceptivum (in de vorige maand)

De eerste tablet dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus van de vrouw te worden ingenomen (d.i. op de eerste dag van haar menstruatie). Het is ook toegestaan om op de tweede tot vijfde dag te beginnen maar tijdens de eerste cyclus wordt ter aanvulling tevens een barrièremiddel aanbevolen tijdens de eerste 7 dagen dat tabletten worden ingenomen.

Overschakelen van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (gecombineerd oraal anticonceptivum (CHA), een vaginale ring of transdermale pleister)

Bij voorkeur moet Marvelon begonnen worden op de dag na de inname van de laatste actieve tablet (de laatste tablet met de werkzame bestanddelen) van haar voorafgaand CHA, maar uiterlijk op de dag die volgt op de gebruikelijke tabletvrije periode (of de laatste placebotablet) van haar voorafgaand CHA. Wanneer een vaginale ring of transdermale pleister is gebruikt, moet bij voorkeur met Marvelon worden begonnen op de dag van verwijdering, maar uiterlijk op de dag dat de nieuwe ring of pleister geplaatst had moeten worden.

Indien de vrouw haar vorige methode consequent en correct heeft toegepast en het redelijkerwijs zeker is dat zij niet zwanger is, mag ze bovendien op iedere dag van de cyclus van haar vorige combinatie hormonaal anticonceptivum overschakelen op marvelon.

In geen geval mag de hormoon-vrije periode van haar vorige methode verlengd worden tot voorbij de aanbevolen duur.

Het is mogelijk dat niet alle anticonceptiemethoden (vaginale ring, transdermale pleister) gecommmercialiseerd worden in alle EU-landen.

Overschakelen van een uitsluitend progestageen-methode (minipil, injectiepreparaat, implantaat) of van een progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw mag overschakelen van een minipil wanneer zij wil (van een implantaat of een IUS de dag waarop dat verwijderd wordt, van een injectiepreparaat wanneer de volgende injectie voorzien was), maar in al deze gevallen dient men aan te bevelen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken tijdens de eerste 7 dagen dat tabletten worden ingenomen.

Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw mag direct beginnen. In dit geval moet zij geen aanvullende anticonceptieve maatregelen nemen.

Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Aangeraden wordt om te starten tussen de 21^{ste} en 28^{ste} dag na de bevalling of na de abortus in het tweede trimester. Als een vrouw later begint, dan wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van pilinname aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Mocht reeds de eerste geslachtsgemeenschap hebben plaatsgevonden, dan moet een eventuele zwangerschap worden uitgesloten vooraleer de vrouw met het CHA begint of moet de eerste menstruatie worden afgewacht.

Wat te doen na het vergeten van tabletten

Indien de gebruikster **minder dan 12 uur te laat** is met het innemen van een tablet, dan is de contraceptieve betrouwbaarheid niet verminderd. De vrouw dient de tablet in te nemen zodra ze er aan denkt en de volgende tabletten in te nemen op de gebruikelijke tijden.

Als ze meer dan 12 uur te laat is met het nemen van een tablet, kan de contraceptieve betrouwbaarheid verminderd zijn. In geval van vergeten tabletten kunnen volgende 2 basisprincipes gevolgd worden:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 dagen onderbroken zijn.
2. 7 dagen ononderbroken tablet-inname zijn noodzakelijk om een adequate onderdrukking van hypothalamus-hypofyse-ovaria-as te bereiken.

Bijgevolg geldt in de dagelijkse praktijk volgend advies:

- **Week 1**

De gebruikster dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra ze er aan denkt, ook al zou dit betekenen dat ze twee tabletten terzelfdertijd neemt. Daarna gaat zij verder met het nemen van de volgende tabletten op haar gebruikelijke tijd. Bovendien moet een barrièremethode zoals een condoom gedurende de volgende 7 dagen toegepast worden. Als tijdens de 7 dagen vóór het overslaan geslachtsgemeenschap plaats vond, dient de mogelijkheid op zwangerschap overwogen. Hoe meer tabletten vergeten zijn en hoe dichter bij het normale pil-vrije interval, hoe hoger het risico van een zwangerschap.

- **Week 2**

De gebruikster dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra ze er aan denkt, ook al zou dit betekenen dat ze twee tabletten terzelfdertijd moet innemen. Daarna gaat zij verder met het nemen van de volgende tabletten op haar gebruikelijke tijd. Op voorwaarde dat de vrouw haar tabletten gedurende de 7 dagen voor de eerste vergeten tablet, correct heeft ingenomen, is er geen noodzaak voor aanvullende contraceptieve voorzorgen. Indien dit echter niet het geval is, of indien ze meer dan 1 tablet vergeten is, dient de vrouw geadviseerd gedurende 7 dagen aanvullende voorzorgen te nemen.

- **Week 3**

Het risico van een verminderde betrouwbaarheid is groot door het naderende tablet-vrije interval. Door aanpassen van het tablet-inname schema kan echter een vermindering van de contraceptieve bescherming nog voorkomen worden. Wanneer de vrouw zich aan één van de volgende 2 opties houdt, zijn er bijgevolg geen aanvullende contraceptieve voorzorgen nodig, op voorwaarde dat de vrouw 7 dagen voor de eerste vergeten tablet alle tabletten correct heeft ingenomen. Is dit niet het geval dan dient de vrouw geadviseerd de eerste mogelijkheid te volgen en tevens de volgende 7 dagen aanvullende voorzorgen te nemen.

1. De gebruikster dient de vergeten tablet in te nemen zodra ze er aan denkt, ook al zou dit betekenen dat ze twee tabletten terzelfdertijd neemt. Daarna gaat zij verder met het nemen van de volgende tabletten op haar gebruikelijke tijd. De volgende strip dient begonnen zodra de vorige leeg is, dus zonder pauze tussen de strips. Wellicht zal de gebruikster geen dervingsbloeding hebben vóór het einde van de tweede strip, maar ze kan spotting of doorbraakbloeding hebben tijdens de dagen dat ze tabletten neemt.
2. De vrouw kan eveneens geadviseerd worden met het innemen van de tabletten uit de aangebroken strip te stoppen. Daarna dient zij een tablet-vrij interval van ten hoogste 7 dagen in te lassen (de dagen dat ze tabletten vergeten is, inbegrepen) en vervolgens verder te gaan met de volgende strip.

Als de vrouw tabletten vergeten heeft en zij vervolgens geen dervingsbloeding heeft in het eerste normale tablet-vrije interval, dient de mogelijkheid van een zwangerschap overwogen te worden.

Wat te doen bij maag-darmstoornissen

In geval van ernstige maag-darmstoornissen is er kans op onvolledige absorptie, en moeten aanvullende anticonceptieve maatregelen getroffen worden.

Als braken optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een tablet geldt hetzelfde advies als bij het vergeten van tabletten dat in paragraaf “**Wat te doen na het vergeten van tabletten**” is gegeven. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere strip nemen.

Uitstellen of verschuiven van de maandelijkse bloeding

Uitstellen van de maandelijkse bloeding is geen indicatie voor het product. Indien de maandelijkse bloeding in uitzonderlijke gevallen toch dient uitgesteld te worden, dient de vrouw door te gaan met de volgende strip zonder een tabletvrije periode.

Naargelang haar wens kan zij met deze strip een aantal dagen of tot het einde van de tweede strip doorgaan. Tijdens de verlenging kan doorbraakbloeding of spotting optreden. Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen wordt de normale inname van Marvelon hervat.

Om de menstruatie te verschuiven naar een andere dag van de week dan de vrouw gewoon is met het actuele schema, kan men haar aanraden het eerstvolgende tablet-vrije interval te verkorten met het aantal gewenste dagen. Hoe korter het interval, hoe groter het risico dat er geen dervingsbloeding optreedt en dat er tijdens de volgende cyclus doorbraakbloeding en spotting optreedt (net als bij het uitstellen van een menstruatie).

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHA) mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt.

Als een van deze toestanden voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van het dan moet het product onmiddellijk gestaakt 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])
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
 - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
 - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)

- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
 - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)

- Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. *transient ischaemic attack* (TIA))
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans)
 - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
 - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dislipoproteïnemie
-
- Pancreatitis of een anamnese hiervan indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie.
 - Aanwezigheid of anamnese van ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
 - Aanwezigheid of anamnese van levertumoren (goedaardig of kwaadaardig).
 - Aanwezigheid of vermoeden van maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de mammae) die beïnvloed worden door geslachtssteroiden.
 - Endometriumhyperplasie.
 - Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
 - Zwangerschap of een vermoeden daarvan.
 - Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
 - Marvelon is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Marvelon geschikt is.

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

1. Circulatoire aandoeningen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

- Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere**

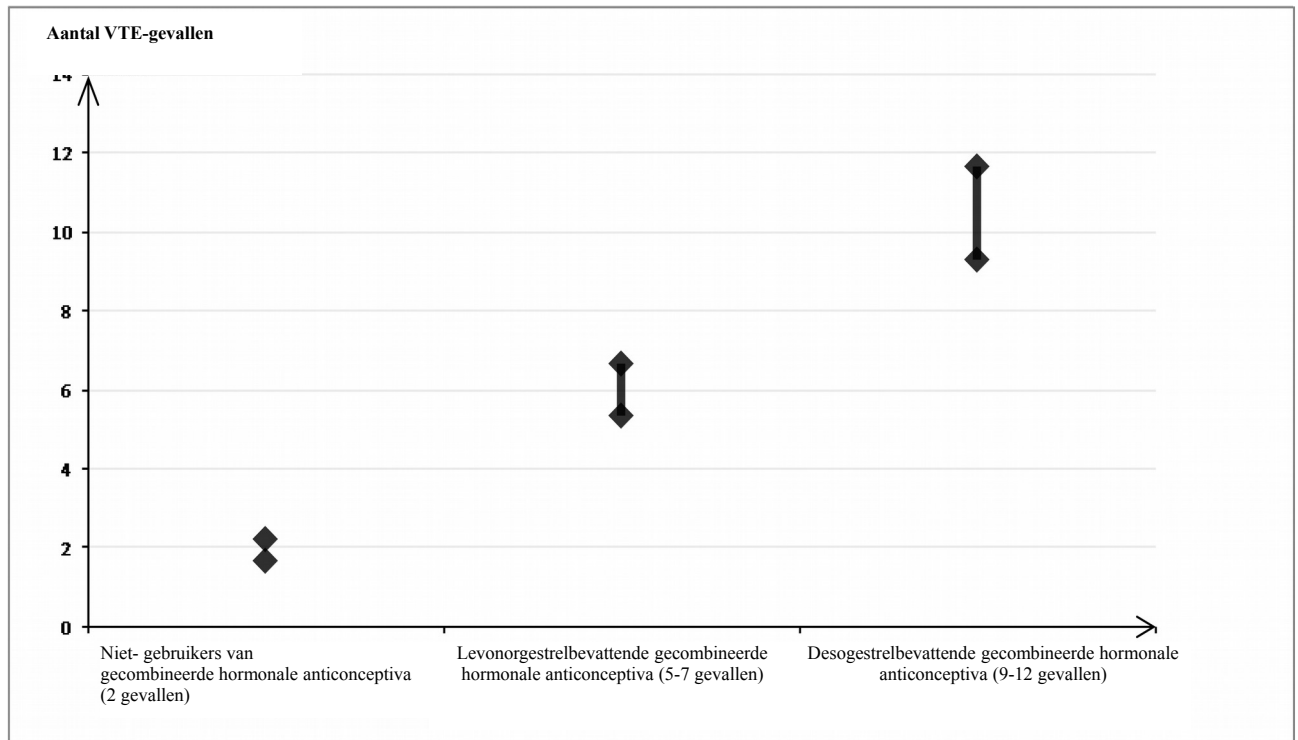
producten, zoals Marvelon, kunnen tot twee keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico van VTE mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Marvelon, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.

- Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).
- Naar schatting¹ zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een desogestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6² vrouwen die een levonorgestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.
- In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.
- VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

1 Deze incidenties werden geschat op basis van alle epidemiologische onderzoeksgegevens samen, met gebruik van relatieve risico's voor de verschillende producten, vergeleken met levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva.

2 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

Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar



In extreem zelden voorkomende gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale 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).

Marvelon 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 stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware	In deze situaties is het aan te bevelen om het

operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma	gebruik van de pleister/pil/ring 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 Marvelon niet vooraf is gestaakt.
Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 ^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar

Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over "Zwangerschap en borstvoeding" zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

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

- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen;

- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

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

Sommige van deze symptomen (bijv. "kortademigheid", "hoesten") zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties).

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

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

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

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

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Marvelon is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 ^e 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
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

Symptomen van ATE

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen;

- plotselinge moeite met zien in één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- verminderd bewustzijn, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):

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

2. Tumoren

- Epidemiologische studies tonen aan dat langdurig gebruik van CHA's een risicofactor vormt voor de ontwikkeling van cervixcarcinoom bij vrouwen die geïnfecteerd zijn met het humaan papillomavirus (HPV), maar er blijft onduidelijkheid over de mate waarin deze bevinding toe te schrijven is aan vertekende effecten (bv. verschillen in het aantal seksuele partners of het gebruik van barrièremiddelen).
- Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft gerapporteerd dat bij vrouwen die een CHA gebruiken een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd. Het verhoogd risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het beëindigen van CHA-gebruik. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een CHA gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben, klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Deze studies verschaffen geen bewijs voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij CHA-gebruiksters, van de biologische effecten van CHA's, of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een CHA hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een CHA hebben gebruikt.
- In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van CHA's goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamer gevallen kwaadaardige levertumoren. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiële diagnose worden opgenomen als bij vrouwen die CHA's

gebruiken hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding optreden.

3. Verhoogde ALAT-waarden

- Tijdens klinische onderzoeken met patiënten die voor hepatitis C-virusinfecties (HCV) behandeld werden met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine bevatten, kwamen aanzienlijk vaker stijgingen voor van de transaminasewaarden (ALAT) die 5 keer hoger waren dan de bovengrens van de normaalwaarde (ULN). Deze verhoging van ALAT was significant groter bij vrouwen die ethynylestradiolhoudende medicijnen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen (CHC's) (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

4. Andere situaties

- Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familie-anamnese hiervan kan een verhoogd risico van pancreatitis bestaan als zij een CHA gebruiken.
- Hoewel bij veel vrouwen die CHA's gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk gerapporteerd worden, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Een verband tussen CHA-gebruik en klinische hypertensie is niet aangetoond. Wanneer echter een aanhoudende klinisch significante hypertensie tijdens het gebruik van een CHA tot ontwikkeling komt, dan is het voorzichtig dat de arts het CHA stopt en de hypertensie behandelt. Voor zover het gepast wordt geacht, kan het CHA hernomen worden indien door een antihypertensieve behandeling normale bloeddrukwaarden kunnen bereikt worden.
- De volgende aandoeningen zijn zowel tijdens de zwangerschap als tijdens CHA-gebruik gerapporteerd, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van CHA's: aan cholestase gerelateerde geelzucht en/of pruritus; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematoses; het hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies; (erfelijke) angio-oedeem.
- Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het CHA-gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht optreedt nadat deze eerst is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachts-steroiden, moet het CHA-gebruik beëindigd worden.
- Hoewel CHA'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 bij diabetespatiënten die een CHA gebruiken. Vrouwen met diabetes dienen echter zorgvuldig opgevolgd te worden tijdens innemen van CHA's.
- De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn in verband gebracht met CHA-gebruik.

- Chloasma kan occasioneel optreden, vooral 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 CHA gebruiken.
- Marvelon bevat lactose monohydraat. Bijgevolg dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dit geneesmiddel niet te 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.

Bij het bepalen van de anticonceptiemethode(n) moet met bovenstaande informatie rekening worden gehouden.

Medisch onderzoek/consultatie

Voordat met Marvelon wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Marvelon ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

Vrouwen dienen erop te worden gewezen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde betrouwbaarheid

De betrouwbaarheid van Marvelon kan verminderd zijn bv. bij het vergeten van tabletten (rubriek 4.2), maag- darmstoornissen (rubriek 4.2) of bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van ethinylestradiol en/of etonogestrel, de actieve metaboliet van desogestrel, verlaagt (rubriek 4.5).

Fytotherapeutica die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, mogen niet gelijktijdig met Marvelon worden gebruikt wegens het risico op verlaagde plasmaconcentraties en verminderde klinische effecten van Marvelon (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

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

Als het onregelmatig bloedverlies 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 maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan curettage betekenen.

Bij sommige vrouwen kan het voorkomen dat er geen dervingsbloeding optreedt tijdens het tabletvrije interval. Als het CHA volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 is ingenomen is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het CHA echter niet volgens deze aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven dervingsbloeding of als er twee dervingsbloedingen uitblijven, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van het CHA wordt voortgezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties

Opmerking: de geneesmiddeleninformatie van de gelijktijdig gebruikte voorgeschreven geneesmiddelen moeten geraadpleegd worden om mogelijke interacties te identificeren.

Effect van andere geneesmiddelen op Marvelon

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen of kruidenproducten die microsomale enzymen induceren, **vooral cytochroom P450-enzymen (CYP)**, wat kan leiden tot een grotere klaring van geslachtshormonen en tot doorbraakbloedingen en/of falen van de anticonceptie.

Beheer

Enzyminductie kan al optreden na enkele dagen behandeling. Maximale enzyminductie wordt meestal gezien binnen een paar weken. Na stopzetting van de behandeling met geneesmiddel kan de enzyminductie nog zo'n 4 weken aanhouden.

Kortetermijnbehandeling

Vrouwen die behandeling krijgen met enzyminducerende geneesmiddelen of kruidenproducten moeten tijdelijk een barrièremethode of andere anticonceptiemethode gebruiken naast Marvelon. De barrièremethode moet de hele tijd gebruikt worden tijdens behandeling met het gelijktijdige geneesmiddel, en gedurende 28 dagen na stopzetting ervan.

Langetermijnbehandeling

Bij vrouwen die een langetermijnbehandeling krijgen met enzyminducerende actieve stoffen is een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode

aanbevolen, waarop enzyminducerende geneesmiddelen geen invloed hebben.

De volgende interacties werden beschreven in de literatuur:

Stoffen die de klaring van Marvelon verhogen (enzyminductie) bv.

Fenytoïne, fenobarbital, primidon, bosentan, carbamazepine, rifampicine, sommige hiv-proteaseremmers (bv. ritonavir) en niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (bv. efavirenz, nevirapine), en mogelijk ook oxcarbazepine, modafinil, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en middelen die sint-janskruid bevatten.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van Marvelon

Heel wat combinaties van hiv-proteaseremmers (bv. nelfinavir) en niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (bv. nevirapine), en/of combinaties met medicatie voor het hepatitis C-virus (HCV) (bv. boceprevir, telaprevir), kunnen bij gelijktijdige toediening met hormonale anticonceptiva leiden tot een verhoging of verlaging van de plasmaconcentraties van progestagenen, waaronder ook etonogestrel of oestrogenen. Het nettoresultaat van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschriftinformatie van gelijktijdige hiv/HCV-medicatie geraadpleegd worden om mogelijke interacties na te kijken, evenals de desbetreffende aanbevelingen. Bij twijfel moet een extra barrièremethode gebruikt worden door vrouwen die behandeling krijgen met een proteaseremmer of niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer.

Stoffen die de klaring van Marvelon verminderen (enzymremmers)

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is nog niet gekend.

Gelijktijdige toediening van sterke (bv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine) of matige (bv. fluconazol, diltiazem, erytromycine) CYP3A4-remmers kan de serumconcentraties verhogen van oestrogenen of progestagenen, waaronder etonogestrel.

Men heeft gezien dat doses etoricoxib van 60 tot 120 mg/dag de plasmaconcentraties van ethinylestradiol respectievelijk 1,4 tot 1,6 keer verhoogd hebben, wanneer gelijktijdig genomen met een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel dat 0,035 mg ethinylestradiol bevat.

Effecten van Marvelon op andere geneesmiddelen

Hormonale gecombineerde orale anticonceptiemiddelen verstoren het metabolisme van andere geneesmiddelen. Als gevolg daarvan kunnen de plasma- en weefselconcentraties ofwel vergroten (bv. ciclosporine) of verkleinen (bv. lamotrigine).

Klinische gegevens suggereren dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt met als gevolg een lichte (bv. theofylline) of matige (bv. tizanidine) verhoging in de plasmaconcentratie.

Farmacodynamische interacties

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine bevatten, kan het risico op verhoogde ALT-

waarden verhogen (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Daarom moeten gebruikers van Marvelon, voor aanvang van behandeling met deze combinatietherapie overschakelen op een andere anticonceptiemethode (bv. anticonceptiemiddelen met alleen progestageen of niet-hormonale methoden). Marvelon kan ongeveer 2 weken na afloop van de behandeling met deze combinatietherapie opnieuw worden opgestart.

Laboratoriumbepalingen

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan een invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratoriumbepalingen, o.a. biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier-, en nierfunctie, plasmawaarden van (drager) eiwitten, bv. corticosteroïdbindend globuline en lipiden/lipoproteïnefracties, parameters van koolhydraatmetabolisme, en parameters van bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaal laboratoriumbereik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

He gebruik van Marvelon tijdens de zwangerschap is gecontraïndiceerd. Als zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Marvelon, moet de vrouw verdere inname hiervan staken. De meeste epidemiologische studies hebben echter noch een toegenomen risico voor aangeboren afwijkingen aangetoond bij kinderen van wie de moeder vóór de zwangerschap een CHA had gebruikt, noch een teratogeen effect wanneer de CHA's onbedoeld tijdens de vroege zwangerschap waren gebruikt.

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

De lactatie kan worden beïnvloed door CHA's omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en zijn samenstelling kunnen wijzigen. Daarom wordt het gebruik van een CHA in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen met de melk worden uitgescheiden, 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 bedienen

Er zijn geen effecten gezien op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische 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.

Een aantal andere bijwerkingen zijn gemeld bij vrouwen die CHA's gebruiken. Ze worden meer in detail uitgelegd in rubriek 4.4.

Zoals met alle gecombineerde orale anticonceptiva kunnen er veranderingen optreden in het menstruatiepatroon, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Dit kunnen veranderingen zijn in de frequentie (geen, minder frequent, meer frequent of aanhoudend), de intensiteit (zwakker of heviger) of de duur van de bloeding.

Mogelijk gerelateerde bijwerkingen die zijn gemeld bij gebruiksters van Marvelon of een CHA in het algemeen worden weergegeven in onderstaande tabel¹. Alle bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$).

Systeem/orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ en < 100)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Vochtretentie	
Psychische stoornissen	Depressieve stemmingen, stemmingsveranderingen	Verminderd libido	Verhoogd libido
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Migraine	
Oogaandoeningen			Intolerantie voor contactlenzen
Bloedvataandoeningen			Risico voor Veneuze trombo-embolie Risico voor arteriële trombo-embolie
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid, abdominale pijn	Braken, diarree	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag, urticaria	Erythema nodosum erythema multiforme
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijn in de borsten, gevoelige borsten	Borstvergroting	Vaginale afscheiding, afscheiding uit de borsten

¹ De meest geschikte MedDRA-term om een bepaalde bijwerking te beschrijven is opgenomen in de tabel. Synoniemen of verwante aandoeningen zijn niet opgenomen, maar hiermee dient eveneens rekening gehouden te worden.

Interacties

Doorbraakbloeding en/of falen van de anticonceptie kan het gevolg zijn van interacties tussen andere geneesmiddelen (enzyminductoren) en orale anticonceptie (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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke gevolgen van een overdosis.

Symptomen die in dit geval mogelijk kunnen optreden, zijn: misselijkheid, braken, en, bij jonge meisjes: lichte vaginale bloeding. Er bestaat geen antidota en verdere behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinatie, ATC-code: G03AA09

Het anticonceptief effect van CHA's berust op de interacties van verschillende factoren, waarvan als belangrijkste de ovulatierepressie en de veranderingen van het cervixsecret moeten beschouwd worden. Naast de bescherming tegen zwangerschap hebben CHA's verschillende positieve eigenschappen, die naast de negatieve eigenschappen (zie 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik' en 'Bijwerkingen'), nuttig kunnen zijn bij de beslissing aangaande de methode van geboorteregeling. De cyclus is regelmatiger, de menstruatie is vaak minder pijnlijk en de bloeding is minder hevig. Dit laatste kan resulteren in een afname van het optreden van ijzerdeficiëntie. Daarnaast is met de hoger gedoseerde CHA's (50 µg ethinylestradiol) een verminderd risico aangetoond van de incidentie van fibrocystische tumoren in de borsten, ovariumcysten, infecties in het kleine bekken, ectopische zwangerschap en endometrium- en ovariumkanker. Het blijft nog te bevestigen of dit eveneens van toepassing is op laag gedoseerde CHA's.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid bij adolescenten onder de 18 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Desogestrel

Absorptie

Oraal toegediend desogestrel (DSG) wordt snel en volledig geabsorbeerd en omgezet in etonogestrel. Pieks serumconcentraties van ongeveer 2 ng/ml worden ongeveer 1,5 uur na inname van een eenmalige dosis bereikt. De biobeschikbaarheid van etonogestrel is 62-81%.

Distributie

Etonogestrel wordt gebonden aan serumalbumine en aan sexhormoonbindend globuline (SHBG). Slechts 2-4% van de totale serumconcentraties zijn aanwezig als vrij steroïd, 40-70% worden specifiek gebonden aan SHBG. De door ethinylestradiol veroorzaakte toename in SHBG beïnvloedt de distributie over de serumeiwitten en veroorzaakt een toename van de aan SHBG-gebonden fractie en een afname van de aan albumine gebonden fractie. Het schijnbaar distributievolume van etonogestrel is 1,5 l/kg.

Biotransformatie

Desogestrel wordt volledig gemetaboliseerd langs de voor het metabolisme van steroïden bekende wegen. De metabolische klaringssnelheid uit het serum bedraagt ongeveer 2 ml/min/kg. Men heeft geen interactie gevonden met het gelijktijdig toegediend ethinylestradiol.

Eliminatie

De serumspiegels van etonogestrel nemen af in twee fasen. De terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 30 uur. Desogestrel en metabolieten worden uitgescheiden in een urinaire / biliaire verhouding van ongeveer 6:4.

Steady-state

De farmacokinetiek van etonogestrel wordt beïnvloed door de SHBG-spiegels die door ethinylestradiol met een factor 3 toenemen. Na dagelijks toedienen per os nemen de serumspiegels van etonogestrel toe met een factor 2-3 en bereiken een evenwichtsconcentratie (steady-state) tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus.

Ethinylestradiol

Absorptie

Per os toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Pieks serumconcentraties van ongeveer 80 pg/ml worden bereikt binnen de 1-2 uur. De absolute biobeschikbaarheid als gevolg van een presystemische conjugatie en een first-pass metabolisme bedraagt ongeveer 60%.

Distributie

Ethinylestradiol wordt sterk maar niet specifiek gebonden aan serumalbumine (ongeveer 98,5%) en veroorzaakt een toename van de serumconcentraties van SHBG. Men heeft een schijnbaar distributievolume van ongeveer 5 l/kg bepaald.

Biotransformatie

Ethinylestradiol is onderhevig aan presystemische conjugatie, zowel in de mucosa van de dunne darm als in de lever. Ethinylestradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, maar er wordt een grote verscheidenheid van gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd en deze zijn aanwezig als vrije metabolieten en als conjugaten met glucuroïdes en sulfaat. De metabole klaringssnelheid bedraagt ongeveer 5 ml/min/kg.

In vitro is ethinylestradiol een omkeerbare remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2, evenals een mechanisme gebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8, en CYP2J2.

Eliminatie

De ethinylestradiol serumspiegels nemen af in 2 dispositiefasen; de terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Onveranderd ethinylestradiol wordt niet uitgescheiden; de ethinylestradiolmetabolieten worden uitgescheiden in een urinaire/biliaire verhouding van 4:6. De halfwaardetijd van de metabolietuitscheiding bedraagt ongeveer 1 dag.

Steady-state

De evenwichtsconcentratie wordt bereikt na 3-4 dagen wanneer de serumspiegels van ethinylestradiol 30-40 % hoger liggen in vergelijking tot de enkelvoudige dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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. Men dient echter te bedenken dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van Hulpstoffen

colloïdaal anhydrisch siliciumdioxide
lactose monohydraat
aardappelzetmeel
polyvidon
stearinezuur
all-rac- α -tocoferol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakking verpakt in een met aluminium gelamineerd zakje.
Verpakkingsgrootten: 21, 3 x 21, 6 x 21 en 13 x 21 tabletten.
Elke blisterverpakking bevat 21 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Organon Belgium
Handelsstraat 31 /Rue du Commerce 31
B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE 117591

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

Datum van eerste vergunning: 01 juni 1981
Datum van de hernieuwing van de vergunning: 25 februari 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2020

Datum van goedkeuring: 01/2021