1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Femodene 0,075 / 0,030 mg, omhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

21 hormoon-bevattende witte omhulde tabletten:
Elke omhulde tablet bevat
Gestodeen: 0,075 mg
Ethinylestradiol: 0,030 mg

Hulpstoffen met bekend effect: lactose 37 mg en sucrose 20 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie

Bij de beslissing om Femodene 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 Femodene 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 Femodene ingenomen?

Combinatie orale anticonceptiva hebben een falingsfrequentie van ongeveer 1 % per jaar, wanneer ze correct worden ingenomen. De falingsfrequentie kan toenemen wanneer tabletten worden vergeten of niet correct worden ingenomen.

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen zonodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de verpakking staat aangegeven. Gedurende 21 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. Elke volgende blisterverpakking 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 blisterverpakking wordt begonnen.

Hoe beginnen met Femodene?

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 op de eerste 7 dagen dat tabletten worden ingenomen.

Overschakelen na een ander combinatie hormonaal anticonceptivum (combinatie oraal anticonceptivum / COAC), vaginale ring, pleister voor transdermaal gebruik
Bij voorkeur moet de vrouw met Femodene beginnen op de dag na de inname van de laatste hormoon-bevattende tablet van haar voorafgaand COAC, maar ten laatste op de dag die volgt op de gebruikelijke tabletvrije periode (of de laatste hormoonvrije tablet) van haar voorafgaand COAC. In het geval dat een vaginale ring of een pleister voor transdermaal gebruik werd gebruikt, moet de vrouw bij voorkeur beginnen op de dag van het verwijderen van de laatste ring of pleister van een cyclusverpakking, maar ten laatste op de dag dat het volgende toedienen was voorzien.

Overschakelen na een uitsluitend progestageen-methode (minipil, injectie, implantaat) of van een progestageen afgevend intra-uterien systeem (IUS)
De vrouw mag overschakelen van een minipil wanneer zij wil (van een implantaat of van 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 heeft zij geen aanvullende anticonceptieve maatregelen nodig.

Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester
Het verhoogde risico van trombo-embolie in het puerperium moet in aanmerking genomen worden.
Aangeraden wordt om te starten tussen de 21ste en 28ste dag na de partus (voor vrouwen die geen borstvoeding geven), of na de abortus. Als een vrouw later begint, dan wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van tabletinname aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Mocht reeds de eerste geslachtsgemeenschap hebben plaatsgevonden, dan moet een eventuele zwangerschap worden uitgesloten vooraleer de vrouw met het COAC 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 te 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 de 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 tezelfdertijd 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 tabletvrije 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 tezelfdertijd 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 tabletvrije 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 tezelfdertijd neemt. Daarna gaat zij verder met het nemen van de volgende tabletten op haar gebruikelijke tijd. De volgende blisterverpakking dient begonnen

zodra de vorige leeg is, dus zonder pauze tussen de blisterverpakkingen. Wellicht zal de gebruikster geen dervingsbloeding hebben vóór het einde van de tweede blisterverpakking, 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 blisterverpakking te stoppen. Daarna dient zij een tabletvrij 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 blisterverpakking.

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

Wat te doen in geval van gastro-intestinale aandoeningen?

In het geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen, is het mogelijk dat de absorptie niet volledig is en dienen er aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen.

Als braken optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een tablet geldt hetzelfde advies als bij het vergeten van tabletten dat in rubriek “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 blisterverpakking nemen.

Uitstellen of verschuiven van de maandelijkse bloeding

Om een maandelijkse bloeding uit te stellen dient de vrouw door te gaan met de volgende blisterverpakking zonder een tabletvrije periode. Naar gelang haar wens kan zij met deze blisterverpakking een aantal dagen of tot het einde van de tweede blisterverpakking doorgaan. Tijdens de verlenging kan doorbraakbloeding of spotting optreden. Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen wordt de normale inname van Femodene 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 tabletvrije 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).

Aanvullende informatie over speciale populaties

Pediatrische patiënten
Femodene is alleen geïndiceerd na de menarche.

Geriatrische patiënten
Niet van toepassing. Femodene is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met leverinsufficiëntie
Femodene is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige leverziekte. Zie ook rubriek 4.3 Contra-indicaties.

Patiënten met nierinsufficiëntie
Femodene werd niet specifiek onderzocht bij patiënten met een nierinsufficiëntie. Volgens de beschikbare gegevens hoeft de behandeling niet te worden aangepast in deze patiëntenpopulatie.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als een van deze toestanden voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van het gecombineerd hormonaal anticonceptivum 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 van veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
  - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
  - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. *transient ischaemic attack* (TIA))
  - 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
- Ernstige leveraandoening zolang de leverfunctie-waarden niet genormaliseerd zijn
- Aanwezigheid of anamnese van levertumoren (goedaardige of kwaadaardige)
- Aanwezigheid of vermoeden van maligne aandoeningen die door geslachtssteroïden worden beïnvloed (bv. van de geslachtsorganen of de mammae)
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Zwangerschap of een vermoeden daarvan.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Femodene 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 Femodene moet worden gestaakt.

1) 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 Femodene, 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 Femodene, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico van 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.

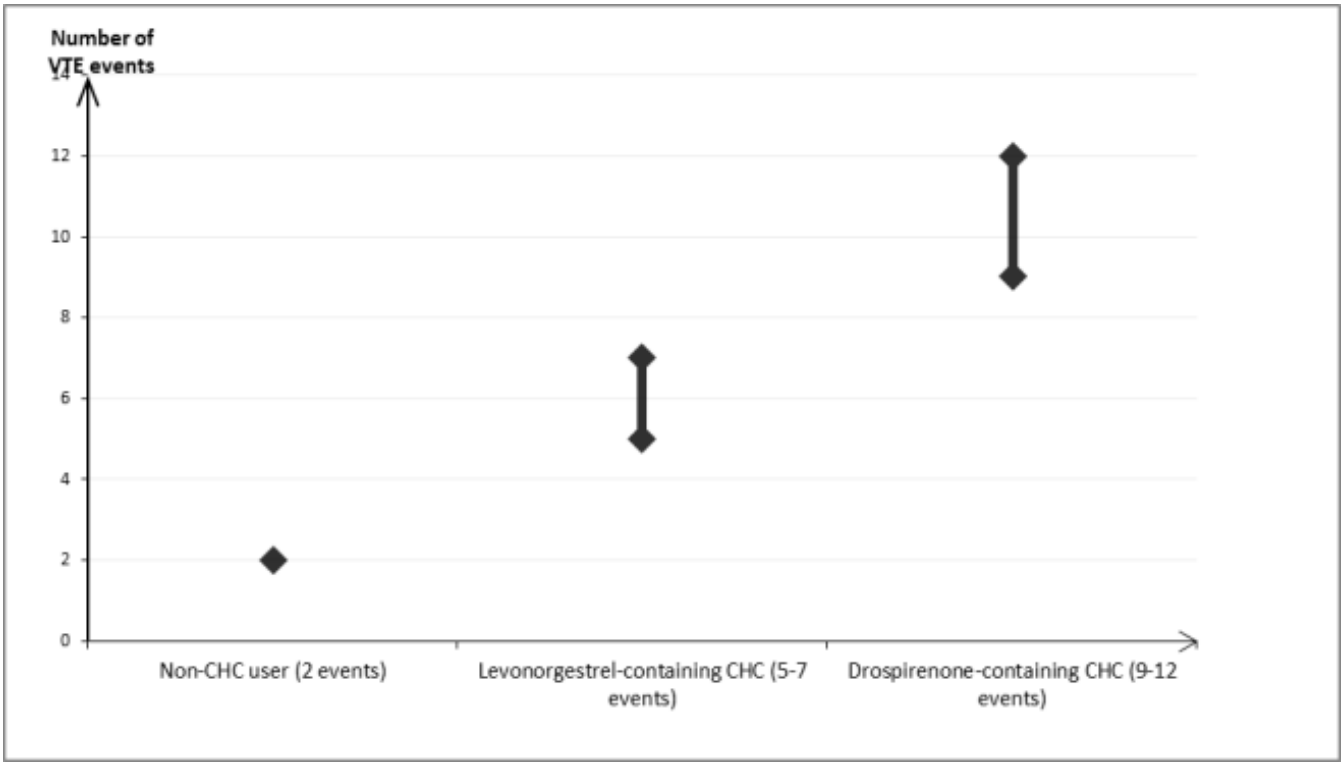
Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie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

Naar schatting[1] zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een gestodeenbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6[2] 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.

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, cerebrale of retinale venen en arteriën.

Risicofactoren voor VTE

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie de tabel).

Femodene 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/m²)	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 operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de 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 Femodene niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooral 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). Femodene 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	Vooral 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. Dit is 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

De belangrijkste risicofactor voor cervix carcinoom is persisterende HPV-infectie. Sommige epidemiologische studies hebben er op gewezen dat langdurig gebruik van COAC verder kan bijdragen tot dit verhoogd risico, maar er blijft een discussie over de mate waarin deze bevinding toe te schrijven is aan verstorende effecten, bv. cervicale screening en seksueel gedrag waaronder het gebruik van barrière anticonceptiva.

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft gerapporteerd dat er een licht verhoogd relatief risico (RR=1,24) is om borstkanker te diagnosticeren bij vrouwen die een COAC gebruiken. Het verhoogd risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het beëindigen van COAC-gebruik. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die een COAC 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 risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij COAC gebruiksters, van de biologische effecten van COAC's, of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een COAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een COAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van COAC'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 COAC's gebruiken hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding optreden.

Kwaadaardige tumoren kunnen levensbedreigend zijn of een dodelijke afloop hebben.

3) Andere situaties

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familieanamnese hiervan kan een verhoogd risico voor pancreatitis bestaan als zij een COAC gebruiken.

Hoewel in veel vrouwen die COAC's gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk gerapporteerd worden, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Wanneer echter een aanhoudende klinisch significante hypertensie tijdens het gebruik van een COAC tot ontwikkeling komt, dan is het voorzichtig dat de arts het COAC stopt en de hypertensie behandelt. Voor zover het gepast wordt geacht, kan het COAC hernomen worden indien door een antihypertensieve behandeling normale bloeddrukwaarden kunnen bereikt worden.

De volgende aandoeningen zijn zowel tijdens de zwangerschap als tijdens COAC gebruik gerapporteerd, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van COAC's: aan cholestase gerelateerde geelzucht en/of pruritus; galstenen; porfyrie; gegeneraliseerde lupus erythematodes; het hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

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

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het COAC 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 geslachtssteroïden, moet het COAC gebruik beëindigd worden.

Hoewel COAC'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 lage dosis COAC (die < 0,05 mg ethinylestradiol bevatten) gebruiken. Diabeticae dienen echter zorgvuldig opgevolgd tijdens innemen van COAC's.

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.

De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa werden in verband gebracht met COAC 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 COAC gebruiken.

Elke omhulde tablet van dit geneesmiddel bevat 36 mg lactose per tablet.
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Elke omhulde tablet van dit geneesmiddel bevat 20 mg sucrose per tablet.
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Medisch onderzoek/consultatie

Voordat met Femodene 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 Femodene 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 COAC's kan verminderd zijn bij bv. het vergeten van tabletten (Rubriek "Wat te doen na het vergeten van tabletten"), bij gastro-intestinale stoornissen (Rubriek "Wat te doen in geval van gastro-intestinale stoornissen") of bij het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen. (Rubriek "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Verminderde cycluscontrole

Bij alle COAC'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.

Bij sommige vrouwen kan het gebeuren dat er geen dervingsbloeding optreedt tijdens het tabletvrije interval. Als het COAC volgens de aanwijzingen in Paragraaf 4.2 is ingenomen is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het COAC 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 COAC wordt voortgezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: De bijsluiter van concomiterende geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

Effecten van andere geneesmiddelen op Femodene
Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren, wat tot een versnelde klaring van geslachtshormonen kan leiden en kan leiden tot doorbraakbloedingen en / of falen van de anticonceptie.

Vrouwen onder behandeling met één van deze geneesmiddelen, moeten tijdelijk een barrièremiddel gebruiken als aanvulling op het COAC of voor een andere anticonceptiemethode kiezen. De barrièremethode moet toegepast worden tijdens de duur van concomiterende geneesmiddelentoediening en nog 28 dagen nadat deze is stopgezet. Als de periode waarin de barrièremethode gebruikt wordt verder reikt dan het einde van de tabletten in de COAC-blisterverpakking, dan moet de volgende COAC-blisterverpakking gestart worden, zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

Stoffen die de klaring van COACs verhogen (verminderde werkzaamheid van COACs door enzyme-inductie), bijv.:
Fenytoïne, barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine, en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en producten die sint-janskruid bevatten.

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

Stoffen met een variabel effect op de klaring van COACs, bijv.:
Veel HIV/HCV proteaseremmers en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers kunnen de concentraties van oestrogeen of progestageen in plasma verhogen of verlagen, als ze samen met COACs worden toegediend. Deze veranderingen kunnen in een aantal gevallen klinisch relevant zijn.

Stoffen die de klaring van COACs verlagen (enzyme-inhibitoren)
De klinische relevantie van potentiële interacties met enzym inhibitoren blijft onbekend.
Sterke en matige CYP3A4 inhibitoren, zoals azool-antimycotica (bijv. itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, macroliden (bijv. clarithromycine, erythromycine), diltiazem en pompelmoessap, kunnen de concentraties van het oestrogeen of het progestageen of beide in plasma verhogen.

Etoricoxib in dosissen van 60 tot 120 mg per dag verhoogt respectievelijk 1,4 tot 1,6 maal de concentraties van ethinylestradiol in plasma, bij gelijktijdig gebruik met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum met 0,035 mg ethinylestradiol.

Effecten van COACs op andere geneesmiddelen
Orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van bepaalde andere geneesmiddelen beïnvloeden. Bijgevolg kunnen de concentraties in plasma en weefsels ofwel toenemen (bv. cyclosporine) ofwel afnemen (bv. lamotrigine).

Klinische gegevens tonen aan dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2 substraten inhibeert dat leidt tot een zwakke (bijv. theofylline) of matige (bijv. tizanidine) verhoging van de respectievelijke plasma concentraties.
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 Femodene overschakelen op een andere anticonceptiemethode (bv. anticonceptie met alleen progestageen of een niet-hormonale methode) voordat ze een behandeling met deze combinatie van geneesmiddelen starten. Femodene kan 2 weken na het voltooien van de behandeling met deze combinatie van geneesmiddelen worden hervat.

Andere vormen van interacties

- 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, b.v. 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

Zie ook rubrieken “Hoe beginnen met Femodene?” en 4.3. Contra-indicaties.

Zwangerschap
Femodene is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Indien zwangerschap optreedt tijdens de behandeling met Femodene, moet de inname van Femodene gestopt worden. Uitgebreide epidemiologische studies hebben echter noch een toegenomen risico voor aangeboren afwijkingen aangetoond bij kinderen wier moeders vóór de zwangerschap COAC’s hadden gebruikt, noch een teratogeen effect wanneer de COAC’s tijdens de vroege zwangerschap onbedoeld waren gebruikt.
Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Femodene hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding
De lactatie kan worden beïnvloed door COAC’s omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en zijn samenstelling kunnen wijzigen . Daarom wordt het gebruik van een COAC in het algemeen niet aangeraden voordat de zogende moeder haar kind volledig heeft gespeend. Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen met de melk worden uitgescheiden.

Vruchtbaarheid
Het gebruik van Femodene verandert het verloop van latere vruchtbaarheid, na stopzetting van het gebruik, niet.

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

Er werd geen onderzoek gedaan naar de invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Femodene heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest gemelde bijwerkingen met Femodene zijn nausea, abdominale pijn, gewichtstoename, hoofdpijn, depressieve stemming, gemoedswijziging, pijn in de borsten, gevoelige borsten. Deze bijwerkingen komen voor bij ≥ 1% van de gebruiksters.

De ernstige bijwerkingen zijn arteriële en veneuze trombo-embolie.

Tabel met bijwerkingen
Nevenwerkingen die bij gebruiksters van COAC werden gerapporteerd, maar waarvoor het verband noch bevestigd noch weerlegd werd, zijn*:

Systeem / orgaanklasse (MedDRA)	**Vaak ≥ 1 / 100**	**Soms ≥ 1 / 1000 en < 1 / 100**	**Zelden < 1 / 1000**	**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Oogaandoeningen			intolerantie voor contactlenzen	
Bloedvataandoeningen			veneuze trombo-embolie, arteriële trombo-embolie**	
Maagdarmstelselaandoeningen	nausea, abdominale pijn	braken, diarree		
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid	verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Onderzoeken	gewichtstoename		gewichtsafname	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		vloeistofretentie		
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	migraine		
Psychische stoornissen	depressieve stemming, gemoedswijziging	verminderd libido	verhoogd libido	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	pijn in de borsten, gevoelige borsten	borsthypertrofie	verlies uit de vagina verlies uit de tepels	
Huid- en onderhuidaandoeningen		rash, urticaria	erythema nodosum, erythema multiforme	

*De tabel vermeldt de meest geschikte MedDRA term (versie 12) om een bepaalde ongewenst effect te beschrijven. Synoniemen of verwante aandoeningen staan niet in de lijst maar men dient er eveneens rekening mee te houden.
** -Geschatte frequentie uit epidemiologische studies die een groep van gecombineerde orale anticonceptiva omvat.
-De termen “veneuze trombo-embolie, arteriële trombo-embolie” vatten de volgende medische termen samen: perifere diepe veneuze occlusie, trombose en embolie / pulmonaire vasculaire occlusie, trombose, embolie en infarct / myocardinfarct / cerebraal infarct en beroerte die niet gespecifieerd is als hemorragisch.

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.

De bijwerkingen met een zeer lage frequentie of met vertraagde aanvang van de symptomen en die beschouwd worden als gerelateerd aan de groep van gecombineerde orale anticonceptiva, worden hieronder weergegeven (zie ook rubrieken 4.3 “Contra-indicaties” en 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”):

Tumoren

• De frequentie van diagnose van borstkanker is iets hoger bij pilgebruiksters. Aangezien borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is de stijging gering ten opzichte van het algemene risico op borstkanker. Het is onbekend of de combinatiepil dit veroorzaakt.

- Levertumoren (benigne en maligne)

Andere aandoeningen

- Vrouwen met hypertriglyceridemie (toegenomen risico op pancreatitis bij gebruik van COAC).
- Hypertensie
- Het optreden of verslechteren van aandoeningen waarvoor geen eenduidig bewijs is dat er een verband bestaat met het gebruik van COAC: aan cholestase gerelateerde geelzucht en/of pruritus; vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematodes; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies, cervix carcinoom.
- Leverfunctiestoornissen
- Veranderingen in de glucosetolerantie of effect op de perifere insulineresistentie.
- Ziekte van Crohn, colitis ulcerosa.
- Chloasma

Interacties

Doorbraakbloedingen en/of falen van de anticonceptie kunnen het resultaat zijn van interacties tussen andere geneesmiddelen (enzyme-inductoren) en orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

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 nationale meldsysteem.

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@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 dervingsbloeding. Een dervingsbloeding kan zelfs optreden bij meisjes voor hun menarche, als ze het geneesmiddel per vergissing innemen. Er bestaan geen antidota en verdere behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Femodene is een monofasisch gecombineerd oraal anticonceptivum.

ATC-code: G03A A10

Het anticonceptief effect van COAC’s berust op de interactie van verschillende factoren, waarvan als belangrijkste de ovulatieremming en de veranderingen van het cervixsecreet moeten beschouwd worden. Naast de bescherming tegen zwangerschap hebben COAC’s verschillende positieve eigenschappen, die naast de negatieve eigenschappen (zie: Bijzondere voorzorgen, 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 blijkt er een afname van het risico van endometriumkanker en van ovariumkanker. Bovendien is met de hogergedoseerde COAC’s (50 µg ethinylestradiol) een verminderd risico aangetoond voor ovariumcysten, infecties in het kleine bekken, goedaardige borstaandoening en ectopische zwangerschap. Het blijft nog te bevestigen of dit eveneens van toepassing is op laaggedoseerde COAC’s.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- Gestodeen

Absorptie

Oraal toegediend gestodeen wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piek serumconcentraties van 4 ng/ml worden bereikt ongeveer 1 uur na enkelvoudig toedienen per os. De biobeschikbaarheid bedraagt ongeveer 99 %.

Distributie

Gestodeen wordt gebonden aan serumalbumine en aan sex hormone binding globulin (SHBG). Slechts 1 – 2 % van de totale serumconcentraties van gestodeen zijn aanwezig als vrij steroïd, 50 – 70 % worden specifiek gebonden aan SHBG. De SHBG-toename die wordt veroorzaakt door ethinylestradiol, 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 gestodeen bedraagt
0,7 l/kg.

Biotransformatie

Gestodeen wordt volledig gemetaboliseerd langs de voor het metabolisme van steroïden bekende wegen. De metabole klaringsnelheid uit het serum bedraagt 0,8 ml/min/kg. Men heeft geen interactie gevonden met het gelijktijdig toegediend ethinylestradiol.

Eliminatie

De gestodeen serumspiegels nemen af in 2 fasen. De terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van 12 – 15 uur. Gestodeen wordt niet uitgescheiden in ongewijzigde vorm. Zijn metabolieten worden uitgescheiden in een urinaire / biliaire verhouding van ongeveer 6:4. De halfwaardetijd van de metabolietuitscheiding bedraagt ongeveer 1 dag.

Steady-state

De farmacokinetische eigenschappen van gestodeen worden beïnvloed door de SHBG-spiegels die door ethinylestradiol met een factor 3 toenemen. Na dagelijks toedienen per os nemen de serumspiegels van gestodeen toe met een factor 4 en bereiken de evenwichtsconcentratie tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus.

- Ethinylestradiol

Absorptie

Per os toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piek serum-concentraties van ongeveer 80 pg/ml worden bereikt binnen de 1 à 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 hoofdzakelijk 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. Hydrolyse van ethinylestradiolconjugaten door darmbacteriën resulteert in ethinylestradiol, dat opnieuw geabsorbeerd kan worden. De metabole klaringsnelheid bedraagt ongeveer 5 ml/min/kg.
In vitro is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2, evenals een op mechanisme gebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

Eliminatie

De ethinylestradiol serumspiegels nemen af in 2 fasen; 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 tot 40 % hoger liggen in vergelijking tot de enkelvoudige dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens gebaseerd op conventionele studies van toxiciteit in herhaalde dosissen, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en toxiciteit voor de voortplanting, brengen geen specifiek risico voor de mens aan het licht. Het is echter belangrijk te onthouden dat geslachtshormonen in staat zijn de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren te bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern: lactosemonohydraat, maïszetmeel, povidon K25, natriumcalciumedetaat, magnesiumstearaat.
Omhulling: sucrose, povidon K90, macrogol 6000, calciumcarbonaat, talk, glycolmontanaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekend

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C en ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Femodene bestaat uit witte omhulde tabletten. Eén blisterverpakking bevat 21 tabletten (kalenderverpakking).
De verpakkingsgrootten zijn 1x21, 3x21, 6x21 en 13x21 tabletten.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.
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

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
1831 Diegem (Machelen)

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

België:	BE143622	
Luxemburg:	1988050202	
	1x 21	0704977
	3x 21	0143521
	6x 21	0143535
	13x 21	0517439

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:	30 juni 1988
Datum van laatste verlenging:	7 maart 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de goedkeuring van de SKP: 01/2025

[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