Microgynon 20

1 NAAM VAN HET geneesmiddel

Microgynon 20® , 100 microgram/20 microgram omhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 100 microgram levonorgestrel en 20 microgram ethinylestradiol.

Hulpstoffen met bekend effect: lactose 35 mg, sucrose 19 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen: zie rubriek 6.1

3 FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet

Roze, ronde omhulde tablet met convexe oppervlakken.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Microgynon 20 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 Microgynon 20 zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening
Oraal gebruik
Dosering
Hoe wordt Microgynon 20 ingenomen
De tabletten moeten per os worden ingenomen, in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip, zonodig met wat vloeistof. Gedurende 21 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. Elke volgende blisterverpakking wordt gestart na een interval van 7 dagen zonder tabletten; tijdens dat interval treedt gewoonlijk een dervingsbloeding op. De bloeding begint 2 of 3 dagen na de laatste tablet en is niet altijd voorbij vooraleer met de volgende blisterverpakking wordt begonnen.

Hoe beginnen met Microgynon 20

- *Geen voorgaand gebruik van een hormonaal anticonceptivum in de voorbije 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 in dat geval wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van de eerste cyclus aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- *Overschakelen van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum (COAC, ring voor vaginaal gebruik, pleister voor transdermaal gebruik)*

De vrouw dient te starten met Microgynon 20op de dag na inname van de laatste hormoon-bevattende tablet van het voorafgaande COAC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode of de laatste hormoonvrije tablet van het vorige hormonale anticonceptivum. Indien een ring voor vaginaal gebruik of een pleister voor transdermaal gebruik is gebruikt, dient de vrouw bij voorkeur te beginnen met Microgynon 20 op de dag van verwijdering, maar niet later dan op de dag waarop de volgende ring of pleister zou moeten worden geplaatst.

- *Overschakelen van een methode met alleen gestageen (pil voor oraal gebruik, injectiepreparaat, implantaat of intra-uterien systeem (IUS)*

De vrouw mag overschakelen van de minipil naar Microgynon 20 wanneer zij wil (van een implantaat of IUS op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar in elk van deze gevallen moet worden aanbevolen tijdens de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- *Na een abortus in het eerste trimester*

Het gebruik van de tabletten mag direct beginnen: in dit geval zijn geen andere anticonceptieve maatregelen nodig.

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

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding.
Het gebruik van de tabletten wordt gestart 21 à 28 dagen na de bevalling of de abortus in het tweede trimester. Als men later begint, dan moet men tijdens de eerste 7 dagen dat tabletten worden ingenomen, aanvullend een barrièremiddel gebruiken. Als de vrouw reeds geslachtsgemeenschap heeft gehad, dan moet eerst een eventuele zwangerschap worden uitgesloten of moet de vrouw haar volgende menstruatie afwachten vooraleer met het COAC te starten.

Wat te doen na het vergeten van tabletten

Microgynon 20 bevat een zeer lage dosis van beide hormonen. Als gevolg daarvan is de marge van de anticonceptieve werkzaamheid klein, als een tablet vergeten wordt. Als de vrouw **minder dan 12 uur** te laat is met het nemen van een tablet, dan is de anticonceptieve bescherming niet verminderd. De vrouw moet de tablet innemen zodra zij eraan denkt en op het gebruikelijke tijdstip verdergaan met de volgende tabletten.

Als zij **meer dan 12 uur** te laat is met het nemen van een tablet, dan kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. De twee volgende basisregels zijn van toepassing in de gevallen dat tabletten werden vergeten:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 achtereenvolgende dagen onderbroken worden.
2. Adequate onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovariumas vergt 7 dagen ononderbroken innemen van tabletten.

Derhalve kan voor de dagelijkse praktijk het volgende advies worden gegeven:

Week 1
De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit het innemen van twee tabletten op hetzelfde moment betekent. Zij gaat dan verder met het innemen van de volgende tabletten op haar gebruikelijke tijdstip. Bovendien moet gedurende de eerstvolgende 7 dagen na het vergeten een barrièremiddel, zoals een condoom gebruikt worden. Als de vrouw geslachtsgemeenschap heeft gehad in de 7 dagen vóór het vergeten van de tablet dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. De kans op zwangerschap wordt groter naarmate er meer tabletten zijn vergeten en deze tabletten korter bij het tabletvrije interval liggen.

Week 2
De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit het innemen van twee tabletten op hetzelfde moment betekent. Zij gaat dan verder met het innemen van de volgende tabletten op haar gebruikelijke tijdstip. Op voorwaarde dat de vrouw haar tabletten in de 7 dagen voorafgaand aan de éérste vergeten tablet correct heeft ingenomen, zijn geen aanvullende anticonceptieve voorzorgsmaatregelen nodig. Als zij niet alle tabletten correct heeft ingenomen of meer dan 1 tablet heeft vergeten, moet haar aangeraden worden om gedurende de volgende 7 dagen aanvullende anticonceptieve voorzorgsmaatregelen te treffen.

Week 3
Vanwege de naderende 7-daagse tabletvrije periode is het risico van verminderde contraceptieve betrouwbaarheid dreigend. Door het aanpassen van het innameschema kan verminderde anticonceptieve bescherming echter nog steeds voorkomen worden. Door inachtneming van het volgende advies zijn geen aanvullende anticonceptieve voorzorgsmaatregelen nodig, mits alle tabletten in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste vergeten tablet correct werden ingenomen. Als dit niet het geval is, moet de vrouw de eerste van deze twee opties volgen en gedurende de volgende 7 dagen

ook aanvullende anticonceptieve voorzorgsmaatregelen treffen.

1. De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit het innemen van twee tabletten op hetzelfde moment betekent. Zij gaat dan verder met het innemen van de volgende tabletten op haar gebruikelijke tijdstip. De volgende blisterverpakking start zodra de huidige blisterverpakking leeg is, m.a.w. er is geen tabletvrij interval. Er zal waarschijnlijk geen dervingsbloeding voor het einde van de tweede blisterverpakking optreden, maar de vrouw kan wel spotting of doorbraakbloeding ondervinden op de dagen dat tabletten worden ingenomen.

2. Het is ook mogelijk te stoppen met het innemen van de tabletten uit de huidige blisterverpakking. De vrouw moet dan een tabletvrije periode van maximaal 7 dagen inlassen, inclusief de dagen waarop zij tabletten had vergeten, en daarna doorgaan met de volgende blisterverpakking.

Als de vrouw verscheidene tabletten heeft vergeten en geen dervingsbloeding heeft in het eerstvolgend normaal tabletvrij interval, dan moet men rekening houden met een mogelijke zwangerschap.

Advies in het geval van gastro-intestinale klachten
In het geval van ernstige gastro-intestinale symptomen, kan de absorptie van de actieve stoffen onvolledig zijn en dienen aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen.
Als binnen 3-4 uur na de inname van een tablet, overgeven of ernstige diarree optreedt, moet de vrouw het advies voor vergeten tabletten toepassen.
Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de extra tablet uit een andere blisterverpakking nemen.

Hoe de eerste dag van menstruatie veranderen of hoe de menstruatie uitstellen
Om een menstruatie uit te stellen, moet de vrouw een nieuwe blisterverpakking starten onmiddellijk na beëindigen van de huidige blisterverpakking zonder enige onderbreking. De maandelijkse bloeding kan worden uitgesteld zolang men wenst, maar niet langer dan tot het einde van de tweede blisterverpakking. Tijdens de verlenging kan de vrouw doorbraakbloeding of spotting ondervinden. Na het gebruikelijke tabletvrije interval van 7 dagen wordt dan het normale innemen van Microgynon 20 hervat.

Als een vrouw de eerste dag van haar menstruatie naar een andere dag van de week wil verplaatsen, kan men haar aanraden om haar eerstvolgende tabletvrije interval te verkorten met zoveel dagen als zij wenst. Hoe korter het interval wordt, des te groter wordt de kans op het uitblijven van de dervingsbloeding en het optreden van doorbraakbloeding of spotting tijdens het gebruik van de tweede blisterverpakking (net als bij het uitstellen van een menstruatie).

Bijkomende informatie over speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten
Microgynon 20 is enkel geïndiceerd na de menarche.

Oudere patiënten
Niet van toepassing. Microgynon 20 is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met leverinsufficiëntie
Microgynon 20 is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leveraandoeningen. Zie ook rubriek 4.3.

Patiënten met nierinsufficiëntie
Microgynon 20 is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Beschikbare gegevens wijzen niet op een verandering in de behandeling bij deze patiëntenpopulatie.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt . Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van gecombineerd hormonaal anticonceptivum, dan moet het product onmiddellijk gestaakt worden.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

o Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
o 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
o Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
o 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)

o Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
o Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack (TIA))
o Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans)
o Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
o 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
- Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Bestaande of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne).
- Aanwezigheid van maligne aandoeningen (bv. van de geslachtsorganen of de mammae) die door geslachtssteroïden beïnvloed worden of het vermoeden daarvan.
- Vaginale bloedingen waarvan de diagnose niet is gesteld.
- Amenorroe waarvan de oorzaak onbekend is.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen levonorgestrel, ethinylestradiol of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

4.4 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 Microgynon 20 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 Microgynon 20 moet worden gestaakt.

- *Circulatiestoornissen*

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. **De beslissing om Microgynon 20 te gebruiken mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Microgynon 20, 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).

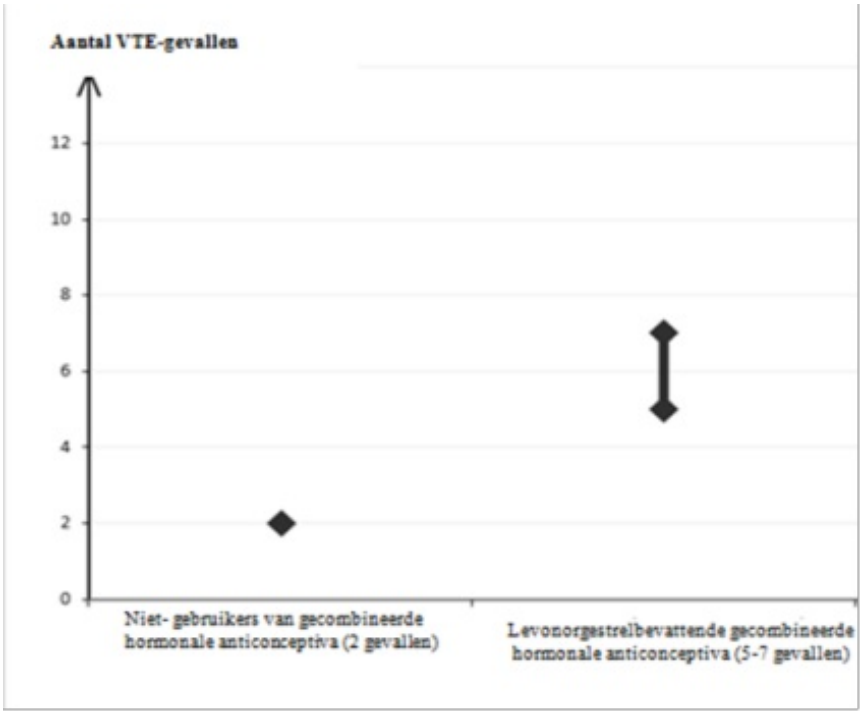
Naar schatting zullen ongeveer 6[1] van de 10.000 vrouwen die een levonorgestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken,

over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen.

Dit aantal VTE's per jaar met gecombineerde hormonale anticonceptiva met een lage dosis is 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 bv. In hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen of 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).

Microgynon 20 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 pil te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Microgynon 20 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 “Vruchtbaarheid, 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). Microgynon 20 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. 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.

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

- *Tumoren*

In sommige epidemiologische studies is een verhoogd risico van cervixcarcinoom gerapporteerd bij langdurige gebruiksters van COAC, maar er blijft verschil van mening bestaan over de mate waarin deze waarschuwing is toe te schrijven aan verstorende factoren zoals seksueel gedrag en andere factoren zoals het humaan papilloma virus (HPV).
Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft laten zien dat er een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd bij vrouwen die COAC gebruiken. Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen van het COAC-gebruik. Omdat borstkanker zelden optreedt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij huidige of recente COAC-gebruiksters klein in verhouding tot het globale risico voor borstkanker. Deze studies geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroon kan te wijten zijn aan een eerdere diagnose van borstkanker bij COAC-gebruiksters, van de biologische effecten van COAC of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat de borstkankers, gediagnosticeerd bij ooit–gebruiksters klinisch minder vergevorderd zijn dan de kankers gediagnosticeerd bij nooit-gebruiksters.
In zeldzame gevallen zijn goedaardige levertumoren, in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren, gerapporteerd bij COAC-gebruiksters. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden in overweging genomen als bij vrouwen die COAC gebruiken hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding optreden.

- *Andere aandoeningen*

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een familieanamnese hiervan, kan een verhoogd risico van pancreatitis bestaan als zij een COAC gebruiken.
Hoewel bij veel vrouwen die COAC gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk worden gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Alleen in deze zeldzame gevallen is onmiddellijke onderbreking van het COAC-gebruik gerechtvaardigd. Een systematisch verband tussen COAC-gebruik en klinische hypertensie is niet aangetoond. Indien tijdens COAC-gebruik bij reeds bestaande hypertensie, constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op een antihypertensieve therapie reageren, moet het COAC worden gestaakt. Waar het gepast wordt geacht, kan het COAC-gebruik worden hervat als er met de antihypertensieve therapie normale bloeddrukwaarden bereikt kunnen worden.

Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren zowel tijdens de zwangerschap als tijdens COAC-gebruik, maar er is geen eenduidig bewijs dat er een verband bestaat met het COAC-gebruik : geelzucht en / of pruritus in verband met cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus (SLE); hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis en aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

Exogene oestrogenen kunnen 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. Het opnieuw optreden van cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus nadat dit eerder was opgetreden tijdens een zwangerschap of vroeger gebruik van geslachtssteroïden, maakt het noodzakelijk met COAC te stoppen.

Hoewel COAC 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 laaggedoseerde COAC (die < 0,05 mg ethinylestradiol bevatten) gebruiken. Vrouwen met diabetes moeten echter onder zorgvuldige controle blijven, vooral in het begin van het COAC-gebruik.

Er is tijdens gebruik van COAC melding gemaakt van een verslechtering van epilepsie, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

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.

Chloasma kan occasioneel optreden, vooral bij vrouwen met een anamnese van chloasma gravidarum. Vrouwen die neiging hebben tot chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze een COAC gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat 35 mg lactose en 19 mg sucrose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, sucrase-isomaltase-intolerantie of galactose-intolerantie, Lapp-lactatiedeficiëntie of slechte absorptie van glucose-galactose, die een sucrosevrij of lactosevrij dieet volgen, moeten met deze hoeveelheid rekening houden.

Medisch onderzoek/controle

Vooraleer Microgynon 20 te starten of te hervatten, moet een volledige medische anamnese (inclusief familie-anamnese) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en lichamelijk onderzoek moet worden uitgevoerd op geleide van de 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 Microgynon 20 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 dient er tevens op gewezen te worden de bijsluiter zorgvuldig te lezen en de gegeven adviezen op te volgen. De frequentie en aard van de onderzoeken moeten op gevestigde praktijkrichtlijnen gebaseerd zijn en aan de individuele vrouw aangepast zijn.

Men moet de vrouw erop wijzen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde doeltreffendheid

De doeltreffendheid van COAC kan verminderd zijn in geval van vergeten tabletten, braken of diarree of concomiterende medicatie.

Verminderde cycluscontrole

Met alle COAC kan onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste gebruiksmaanden. Daarom is een beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli. Bij meer dan 50% van de gebruiksters van Microgynon 20 werd tijdens de eerste 6 gebruiksmaanden enig bloedverlies (spotting en / of doorbraakbloeding) gerapporteerd.

Als bloedingsonregelmatigheden aanhouden of optreden na eerdere regelmatige cycli, dan moet men rekening houden met niet-hormonale oorzaken en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan ook curettage inhouden.

Bij sommige vrouwen kan het gebeuren dat er geen dervingsbloeding optreedt tijdens het tabletvrije interval. Als het COAC volgens de richtlijnen van rubriek 4.2 werd ingenomen, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het COAC echter niet volgens deze richtlijnen werd ingenomen voor de eerste uitgebleven dervingsbloeding of als er twee dervingsbloedingen ontbreken, moet zwangerschap worden uitgesloten vooraleer het COAC-gebruik voort te zetten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: de productinformatie van concomitante medicatie moet geraadpleegd worden om mogelijke interacties te identificeren.

Effecten van andere geneesmiddelen op Microgynon 20

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

Aanpak

Enzyminductie kan reeds een paar dagen na de start van de behandeling waargenomen worden. Maximale enzyminductie wordt over het algemeen gezien binnen een paar weken. Na het stoppen van de behandeling met het geneesmiddel kan de enzyminductie aanhouden gedurende ongeveer 4 weken.

Kortdurende behandeling

Vrouwen onder behandeling van enzyminducerende geneesmiddelen moeten tijdelijk een barrièremethode of een andere vorm van anticonceptie gebruiken naast het COAC. De barrièremethode moet gebruikt worden gedurende de hele behandeling met concomitante medicatie en gedurende 28 dagen na het stopzetten van de behandeling. Indien de behandeling met het geneesmiddel verder reikt dan de tabletten in de COAC-verpakking, dient de volgende verpakking van het COAC te worden gestart direct na de vorige, zonder de gebruikelijke tablet-vrije periode.

Langdurige behandeling

Bij vrouwen onder langdurige behandeling met hepatische enzyminducerende werkzame stoffen, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aanbevolen.

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

Stoffen die de klaring van COACs verhogen (verminderde doeltreffendheid van COACs door enzyminductie), bijvoorbeeld:

Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en hiv-medicatie ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en middelen die het kruidenmiddel sint-janskruid bevatten (hypericum perforatum).

Stoffen met variabele effecten op de klaring van COACs, bijvoorbeeld:

Bij gelijktijdige toediening met COACs kunnen veel HIV-proteaseremmers en niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers, waaronder combinaties met HCV-proteaseremmers, de plasmaconcentraties van oestrogeen of progestines verhogen of verlagen. Het netto-effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de productinformatie van concomitante hiv-/HCV-medicatie geraadpleegd worden om potentiële interacties en gerelateerde aanbevelingen te identificeren. In geval van twijfel moet een extra barrièremethode gebruikt worden bij vrouwen die een behandeling volgen met proteaseremmers of niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers.

Stoffen die de klaring van COACs verminderen (enzymremmers):

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers blijft onbekend.

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van het oestrogeen of het progestine of van beide verhogen.

Aangetoond werd dat etoricoxib in een dosering van 60 tot 120 mg/dag de plasmaconcentraties van ethinylestradiol respectievelijk met een factor 1,4 tot 1,6 verhoogt wanneer het gelijktijdig wordt ingenomen met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevat.

Effecten van COACs op andere geneesmiddelen

Troleandomycine kan het risico op intrahepatische cholestase verhogen bij gelijktijdige toediening van COACs.

COACs kunnen met het metabolisme van andere geneesmiddelen interfereren. Men heeft verhoogde plasmaconcentraties van ciclosporine gemeld tijdens gelijktijdig toedienen van OAC. Van COAC werd aangetoond dat zij het metabolisme van lamotrigine induceren, wat in subtherapeutische plasmaconcentraties van lamotrigine resulteert.

Klinische gegevens wijzen erop dat enthinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt, wat leidt tot een zwakke (vb: theofylline) of matige (vb: tizanidine) stijging van hun plasmaconcentratie.

Farmacodynamische interacties

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

Daarom moeten gebruiksters van Microgynon 20 op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze middelen wordt gestart. Microgynon 20 kan 2 weken na afloop van de behandeling met deze middelen worden hervat.

Andere vormen van interactie

Laboratoriumbepalingen

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan het resultaat van bepaalde laboratoriumbepalingen beïnvloeden zoals lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, plasmaspiegels van dragereiwitten (bv. corticosteroïdbindend globuline en lipiden/lipoproteïnefracties), parameters van het koolhydraatmetabolisme en parameters van bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normale laboratoriumbereik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Microgynon 20 is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Indien de vrouw zwanger raakt tijdens het gebruik van Microgynon 20 tabletten, dient verdere inname onmiddellijk gestaakt te worden.

Uitgebreide epidemiologische onderzoeken hebben echter getoond dat er noch een toegenomen risico is van aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder voor de zwangerschap anticonceptieve pillen gebruikte, noch enig teratogeen effect bij onbedoeld innemen van anticonceptieve pillen in de vroege zwangerschap.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Microgynon 20 hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

De lactatie kan worden beïnvloed door anticonceptiepillen, omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en zijn samenstelling kunnen wijzigen. Daarom wordt het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en / of hun metabolieten kunnen uitgescheiden worden met de moedermelk. Deze hoeveelheden kunnen een effect hebben op de zuigeling.

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

Microgynon 20 heeft geen dan wel verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente ongewenste reacties met Microgynon 20 zijn misselijkheid, buikpijn, toename in lichaamsgewicht, hoofdpijn, depressieve stemming, stemmingswisselingen, borstpijn, borstgevoeligheid. Ze komen voor bij **≥** 1% tot < 10% van de gebruiksters.

De ernstige bijwerkingen zijn arteriële en veneuze trombo-embolie.

Tabel met bijwerkingen
De bijwerkingen worden gegroepeerd volgens hun frequenties. De frequentiegroepen worden als volgt gedefinieerd: vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10000 tot < 1/1000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Ongewenste effecten die zijn gerapporteerd bij gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva waaronder Microgynon 20 zijn *:

Systeem / Orgaanklasse (MedDRA)	vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	soms (≥ 1/1000 tot < 1/100)	zelden (≥ 1/10000 tot < 1/1000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Vochtretentie		
Psychische stoornissen	Depressieve stemming, Stemmingswisselingen	Afname in libido	Toename in libido	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Migraine		
Oogaandoeningen			Intolerantie voor contactlenzen	
Bloedvataandoeningen			Arteriële trombo-embolie (ATE), Veneuze trombo-embolie (VTE)	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid, Buikpijn	Braken, Diarree		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash, Netelroos	Erythema nodosum, Erythema multiforme	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstgevoeligheid, Borstpijn	Borstvergroting	Afscheiding uit de tepel, Vaginale secretie	
Onderzoeken	Toename in lichaamsgewicht		Afname in lichaamsgewicht	

* De tabel bevat de meest geschikte MedDRA-term (versie 12.0) om een bepaald ongewenst effect te beschrijven. Synoniemen of verwante aandoeningen staan niet in de lijst, maar men moet er eveneens rekening mee houden

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 en 4.4):

Tumoren

- De frequentie van diagnose van borstkanker is iets hoger bij OAC-gebruiksters. 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 COAC dit veroorzaakt. Voor aanvullende informatie, zie rubrieken 4.3 en 4.4.
- Levertumoren (benigne en maligne)

Andere aandoeningen

- Toegenomen risico op pancreatitis bij vrouwen met hypertriglyceridemie ().
- 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.
- 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 (enzym-inductoren) en orale anticonceptiva (zie rubriek “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 geweest van ernstige ongewenste effecten van een overdosis. Symptomen die door een overdosis kunnen worden veroorzaakt, 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 de behandeling is symptomatisch.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Progestagenen en oestrogenen, combinatiepreparaten,
ATC code G03AA07

De anticonceptieve werking van COAC is gebaseerd op de interactie van verschillende factoren. De belangrijkste van deze factoren zijn de remming van de ovulatie en de veranderingen in het cervixslijm.

Klinische studies werden uitgevoerd bij 2498 vrouwen tussen 18 en 40 jaar. De globale Pearl Index berekend in deze studies was 0,69 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,30-1,36), gebaseerd op 15.026 behandelingscycli.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- Levonorgestrel

Absorptie
Oraal toegediende levonorgestrel wordt snel en volledig geabsorbeerd. Maximale serumconcentraties van ongeveer 2.3 ng/ml worden ongeveer 1,3 uur na inname van een tablet Microgynon 20 bereikt. De biologische beschikbaarheid van levonorgestrel is nagenoeg 100%.

Distributie
Levonorgestrel wordt gebonden aan serumalbumine en aan het geslachtshormoonbindend globuline (SHBG). Slechts 1,1% van de totale serum-geneesmiddelconcentraties zijn aanwezig als vrij steroïd, ongeveer 65% zijn specifiek gebonden aan SHBG en ongeveer 35% zijn niet-specifiek gebonden aan albumine. De ethinylestradiol-geïnduceerde toename in de SHBG-concentratie beïnvloedt de relatieve distributie van levonorgestrel in verschillende eiwitfracties. Inductie van het bindend eiwit veroorzaakt een toename in de SHBG-gebonden fractie en een afname in de albumine-gebonden fractie. Het schijnbaar distributievolume van levonorgestrel is 129 l na een eenmalige dosis.

Biotransformatie
Levonorgestrel (LNG) wordt uitgebreid gemetaboliseerd. De belangrijkste metabole routes zijn vermindering van de Δ4-3-oxogroep en hydroxylering op posities 2α, 1β en 16β, gevolgd door conjugatie. Verder is CYP3A4 betrokken bij het oxidatieve metabolisme van LNG. *In-vitro*gegevens wijzen er echter op dat deze metabole route minder relevant is dan reductie en conjugatie.

Eliminatie
Levonorgestrel serumspiegels nemen af in twee fasen. De terminale fase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 25 uur. Levonorgestrel wordt niet in onveranderde vorm uitgescheiden. Zijn metabolieten worden uitgescheiden in een urinaire/biliaire (feces) verhouding van ongeveer 1:1. De halfwaardetijd van de metaboliet-uitscheiding is ongeveer 1 dag.

Steady-state
Gedurende continu gebruik van Microgynon 20-tabletten stijgen de levonorgestrel-serumspiegels met ongeveer een factor 3 en bereiken steady-state condities tijdens de tweede helft van de behandelingscyclus. De farmacokinetische eigenschappen van levonorgestrel worden beïnvloed door de SHBG-serumspiegels, die tijdens het gebruik van estradiol met een factor 1,5–1,6 stijgen. Hierdoor is de klaring uit serum en het distributievolume licht afgenomen op steady-state-niveau (0,7 ml/min/kg en ongeveer 100 l).

- Ethinylestradiol

Absorptie
Oraal toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Maximale serumspiegels van ongeveer 50 pg/ml worden bereikt ongeveer 1-2 uur na inname van een tablet Microgynon 20. Gedurende de absorptie en het first-pass levermetabolisme wordt ethinylestradiol aanzienlijk gemetaboliseerd, hetgeen resulteert in een gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 45% (interindividuele variatie ongeveer 20–65%).

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

Biotransformatie
Ethinylestradiol is in belangrijke mate onderhevig aan eerstepassagemetabolisme in de darm en de lever.. Ethinylestradiol en zijn oxidatieve metabolieten worden primair geconjugeerd met glucuronide of sulfaat. Er werd gemeld dat de metabole klaring ongeveer 2,3–7 ml/min/kg was.

Ethinylestradiol is in vitro een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2, evenals een op het mechanisme gebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

Eliminatie
Ethinylestradiol-serumspiegels nemen af in twee fasen met halfwaardetijden van respectievelijk ongeveer 1 uur en 10–20 uur.

Ethinylestradiol wordt niet in onveranderde vorm uitgescheiden. Zijn metabolieten worden in een urinaire/biliaire verhouding van 4:6 uitgescheiden, en de halfwaardetijd is ongeveer 1 dag.

Steady-state
De ethinylestradiol serumconcentratie stijgt met een factor van ongeveer 2 na continu gebruik van Microgynon 20-tabletten. Wegens de variabele halfwaardetijd van de terminale fase van de serumklaring en de dagelijkse toediening, worden steady-state-concentraties binnen ongeveer een week bereikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische onderzoeken (algemene toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en toxiciteit voor reproductie) hebben geen andere effecten getoond dan deze die kunnen verklaard worden op basis van het gekende hormonaal profiel van ethinylestradiol en levonorgestrel.

Men moet evenwel in gedachte houden dat geslachtssteroïden de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kan bevorderen.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
lactose monohydraat,
maïszetmeel,
gepregelatiniseerd zetmeel,
povidon,
magnesiumstearaat

Tabletomhulling:
Sucrose,
Povidon,
macrogol 6.000,
calciumcarbonaat,
talk,
glycerol 85%,
montaanglycol was,
titaandioxide (E171),
geel ijzeroxide (E172),
rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

21, 3 x 21, 6 x 21 en 13 x 21 tabletten in blisterverpakkingen (PVC/aluminium).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België: BE 279404
Luxemburg: 2009110627

1x 21 tabletten	0433616
3x 21 tabletten	0433633
6x 21 tabletten	0433647
13x 21 tabletten	0434286

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 januari 2006
Datum van laatste verlenging: 02 april 2009

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2025

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