Samenvatting van de kenmerken van het product

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mirelle 60 microgram / 15 microgram, filmomhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Gestodeen: 60 microgram
Ethinylestradiol: 15 microgram
Voor één lichtgele filmomhulde tablet (actieve tablet)
Hulpstof met bekend effect: lactose 37,85 mg (als lactose monohydraat 39,84 mg)

De witte filmomhulde tabletten bevatten geen werkzame bestanddelen (placebo).
Hulpstof met bekend effect: lactose 37,91 mg (als lactose monohydraat 39,90 mg)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

De actieve tablet is een lichtgele, ronde tablet met convexe zijden.

De placebo-tablet is een witte, ronde tablet met convexe zijden.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale hormonale anticonceptie

Bij de beslissing om Mirelle 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 Mirelle 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
Neem regelmatig en zonder over te slaan, dagelijks één tablet op hetzelfde tijdstip van de dag, gedurende 28 opeenvolgende dagen (één lichtgele, actieve tablet gedurende de eerste 24 dagen, één witte placebo tablet gedurende de 4 volgende dagen) zonder interval tussen twee blisterverpakkingen. Gewoonlijk treedt een dervingbloeding 2 tot 3 dagen na de laatste actieve tablet op. Het kan zijn dat de bloeding nog niet gestopt is voordat met de volgende blisterverpakking wordt begonnen.

Hoe te beginnen met Mirelle:

- Geen gebruik van hormonale anticonceptiemiddelen in de voorgaande maand:

De eerste tablet op de eerste dag van de menstruatie innemen.

- Overstappen van een ander gecombineerd oraal anticonceptivum (COAC):

De vrouw dient met Mirelle te beginnen op de dag na de laatste actieve tablet van haar vorig COAC.

- Overstappen van een methode met alleen progestageen (minipil, injectie, implantaat):

De vrouw kan elke willekeurige dag overstappen van de minipil en moet met Mirelle beginnen op de volgende dag. Ze dient met Mirelle te beginnen op de dag van verwijdering van het implantaat of, bij gebruik van een injectie, op de dag dat de volgende injectie voorzien was. In al deze situaties moet de vrouw geadviseerd worden om aanvullend een niet-hormonale anticonceptiemethode te gebruiken gedurende de eerste 7 dagen dat zij de tabletten inneemt.

- Na een abortus gedurende het eerste trimester:

De vrouw kan onmiddellijk met Mirelle beginnen. Aanvullende anticonceptiemaatregelen zijn niet noodzakelijk.

- Na een bevalling of na een abortus gedurende het tweede trimester:

Aangezien de onmiddellijke post-partum periode wordt geassocieerd met een verhoogd risico van trombo-embolie, dienen COAC niet eerder te worden gestart dan 21-28 dagen na de bevalling of de abortus in het tweede trimester. De vrouw dient te worden geadviseerd om een aanvullende, niet-hormonale anticonceptiemethode te gebruiken gedurende de eerste 7 dagen dat zij de tabletten inneemt. Als er echter al gemeenschap heeft plaats gehad, dient een zwangerschap te worden uitgesloten vooraleer met het gebruik van het COAC te beginnen of dient de vrouw haar eerste menstruatie af te wachten.

- Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.

Vergeten van één of meer tabletten

De anticonceptieve betrouwbaarheid kan verminderd zijn als er lichtgele tabletten worden vergeten, en vooral als tabletten worden vergeten tijdens de eerste dagen van de verpakking.

- Als de vrouw het vergeten van een lichtgele tablet binnen 12 uur na de normale innametijd vaststelt, dient de tablet onmiddellijk te worden ingenomen en de behandeling normaal te worden voortgezet, waarbij de volgende tablet op het normale tijdstip wordt ingenomen.

- Als de vrouw het vergeten van een lichtgele tablet meer dan 12 uur na de normale innametijd vaststelt, is de anticonceptie niet meer zeker. De laatste vergeten tablet dient onmiddellijk te worden ingenomen, zelfs als dit betekent dat er twee tabletten op één dag worden ingenomen, en de orale anticonceptie-behandeling moet worden voortgezet tot het einde van de blisterverpakking, samen met een aanvullende niet-hormonale anticonceptiemethode (condooms, spermiciden, enz.) die gebruikt dient te worden gedurende de volgende zeven dagen. Als de zeven dagen waarin een aanvullende methode nodig is, tot na de laatste actieve tablet in de huidige blisterverpakking duren, dient de volgende blisterverpakking te worden gestart op de dag volgend op de inname van de laatste actieve tablet van de huidige blisterverpakking en dienen alle placebo tabletten te worden weggegooid. De gebruikster krijgt waarschijnlijk geen dervingbloeding tot het interval van placebo tabletten van de tweede blisterverpakking, maar er kan wel spotting of een doorbraakbloeding optreden. Indien de gebruikster geen dervingbloeding krijgt aan het einde van de tweede blisterverpakking, dient een mogelijke zwangerschap te worden uitgesloten vooraleer verder te gaan met het innemen van tabletten.

Het vergeten van één of meer witte tabletten heeft geen consequenties, op voorwaarde dat het interval tussen de laatste lichtgele tablet uit de huidige blisterverpakking en de eerste lichtgele tablet uit de volgende blisterverpakking niet meer dan vier dagen bedraagt.

In het geval van gastro-intestinale stoornissen

Het optreden van tijdelijke spijsverteringsstoornissen, zoals braken of ernstige diarree binnen vier uur na het innemen van de tablet, kan een voorbijgaande ondoeltreffendheid van de methode veroorzaken als gevolg van verminderde absorptie van de COAC-hormonen; in dergelijke gevallen moet men op dezelfde wijze handelen als in het geval dat een tablet minder dan 12 uur werd vergeten. De extra tablet dient uit een reserveblisterverpakking te worden genomen. Als deze stoornissen enkele dagen aanhouden, moet er een aanvullende niet-hormonale anticonceptiemethode worden gebruikt (condoom, spermicide enz.) tot het begin van de volgende blisterverpakking.

Pediatrische patiënten
Berperkte gegevens beschikbaar bij adolescenten onder de 18jaar.

Ouderen
Mirelle is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met leverinsufficiëntie
Mirelle is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige leverziekte. Zie ook rubriek “Contra-indicaties”.

Patiënten met nierinsufficiëntie
Mirelle is niet specifiek onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

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

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Coronaire arteriële aandoeningen
- Valvulopathie
- Trombogene hartritmestoornissen
- 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
- Mirelle 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).
- Bekende of vermoede borstkanker
- Endometriumcarcinoom of andere bekende of vermoede, oestrogeenafhankelijke neoplasieën
- Leveradenomen of -carcinoom, of een actieve leveraandoening, zo lang de leverfunctiewaarden niet tot het normale zijn teruggekeerd
- Niet-gediagnosticeerde genitale bloedingen

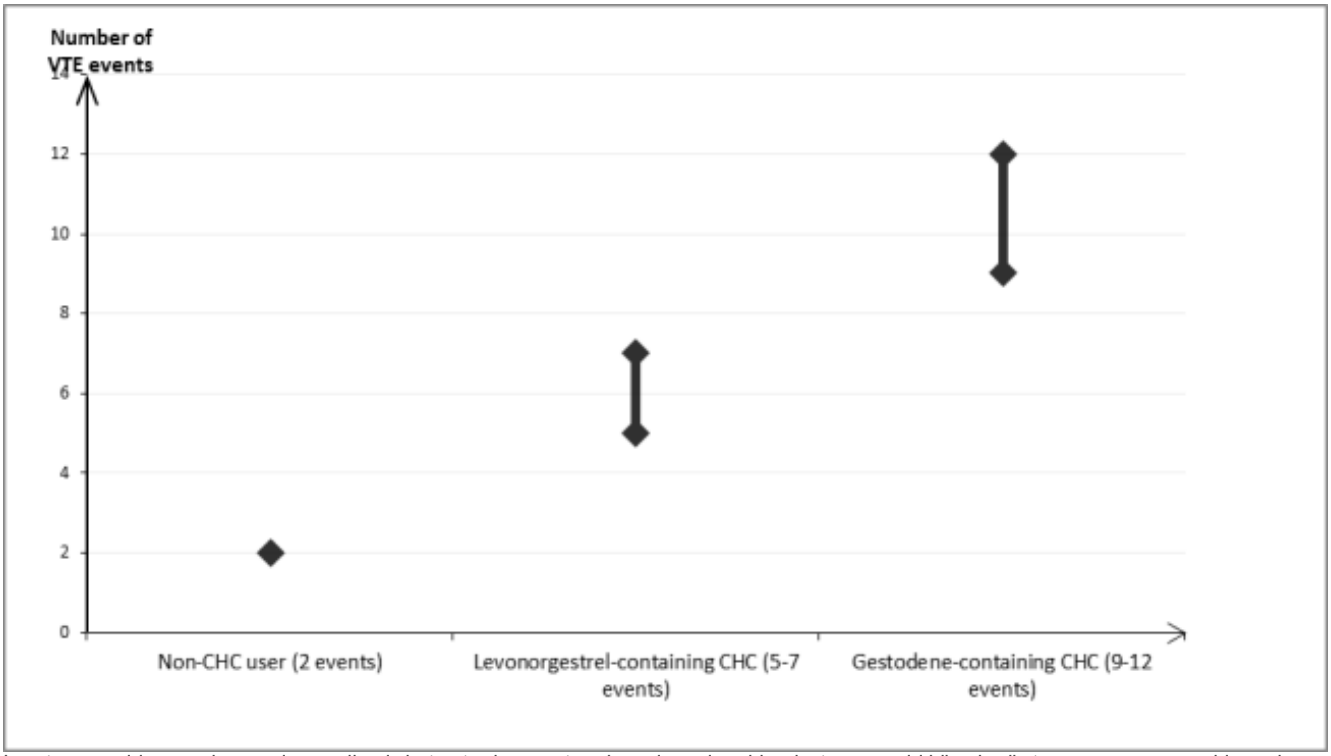
4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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 Mirelle, 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, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Mirelle is, 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 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).
Mirelle 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 Mirelle 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). Mirelle 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.

GYNAECOLOGISCHE KANKERS

- Een meta-analyse van gegevens uit 54 internationale studies liet een licht verhoogd risico van diagnose van borstkanker zien bij gebruiksters van orale anticonceptiva. Dit verhoogde risico lijkt niet afhankelijk te zijn van de duur van het gebruik. De invloed van risicofactoren zoals nulliparitеit of een familiegeschiedenis van borstkanker is niet vastgesteld.

Dit verhoogde risico is voorbijgaand van aard en verdwijnt 10 jaar nadat het gebruik van het orale anticonceptivum is beëindigd.
Het is mogelijk dat het regelmatiger klinisch controleren van vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken, met een verhoogde waarschijnlijkheid van een vroege diagnose, een belangrijke rol kan spelen in het grotere aantal gediagnosticeerde borstkankers.
Omdat borstkanker zeldzaam is bij vrouwen onder de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij huidige en recente COAC-gebruiksters klein in verhouding tot het levensduurrisico van borstkanker. Borstkankers die gediagnosticeerd worden bij vrouwen die ooit een gecombineerd oraal anticonceptivum hebben gebruikt, hebben de neiging klinisch minder vergevorderd te zijn dan de kankers die gediagnosticeerd worden bij vrouwen die er nooit hebben gebruikt.

In een aantal epidemiologische studies wordt een verhoogd risico van cervixcarcinoom gemeld bij langdurige COAC-gebruiksters. Er blijft echter controverse met betrekking tot de mate waarin zulke bevindingen het gevolg kunnen zijn van verstorende effecten zoals seksueel gedrag en andere factoren zoals het humaan papillomavirus (HPV).

De gepubliceerde gegevens brengen het gebruik van orale anticonceptiva niet in opspraak, aangezien de voordelen blijken op te wegen tegen de potentiële risico's.

Bovendien reduceert orale anticonceptie het risico van ovarium- en endometriumkankers.

LEVERNEOPLASIEËN / LEVERAANDOENINGEN
In zeldzame gevallen zijn goedaardige levertumoren (bijv. focale nodulaire hyperplasie, leveradenomen) gerapporteerd bij COAC-gebruiksters, en in

nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen.

Het optreden of verergeren van cholestasis is zowel gemeld tijdens zwangerschappen als bij COAC-gebruik, maar er is geen afdoende bewijs voor een verband met COAC-gebruik.

Lever- en hepatobiliaire stoornissen zijn gemeld bij COAC-gebruik. Bij acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het nodig zijn om het COAC-gebruik te stoppen totdat de leverfunctiewaarden weer genormaliseerd zijn.

HOOFDPIJN
Het optreden of verergeren van migraine of de ontwikkeling van hoofdpijn van een nieuw type dat terugkeert, aanhoudt of ernstig is, vereist het stopzetten van de COAC's en een evaluatie van de oorzaak.

HYPERTENSIE
Hoewel zelden, zijn verhogingen van de bloeddruk gemeld bij vrouwen die COAC's nemen.
Bij vrouwen met hypertensie, een voorgeschiedenis van hypertensie of aan hypertensie gerelateerde aandoeningen (inclusief bepaalde nieraandoeningen), kan een andere anticonceptiemethode de voorkeur hebben. Als in die gevallen COAC's gebruikt worden, is een zorgvuldige controle aanbevolen en, als er een significante stijging van de bloeddruk optreedt, moet het COAC gestopt worden.

ANDERE

- Voorzichtigheid dient te worden betracht bij vrouwen met:
- Metabole stoornissen zoals ongecompliceerde diabetes.
- Hyperlipidemie (hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie). Vrouwen die behandeld worden voor hyperlipidemieën dienen nauwlettend gevolgd te worden als ze ervoor kiezen om COAC te gebruiken. Persisterende hypertriglyceridemie kan optreden bij een kleine fractie van de COAC-gebruiksters.

- Bij patiënten met verhoogde triglyceriden kunnen oestrogeen-bevattende preparaten geassocieerd worden met zeldzame maar sterke stijgingen van de plasmatriglyceriden, wat kan leiden tot pancreatitis.

- Obesitas (body-mass-index = gewicht / lengte² ≥ 30)

- Goedaardige tumoren van de borst en uterusdystrofie (hyperplasie, fibroom)

- Hyperprolactinemie met of zonder galactorroe.

- Nauwlettende observatie is ook nodig bij aanwezigheid van aandoeningen, waarvan bekend is dat zij kunnen optreden of verergeren bij zwangerschap of COAC-gebruik, namelijk bij patiënten met of een anamnese van epilepsie, migraine, otosclerose, astma, een familiale anamnese van vasculaire ziekten, variceuze venen, herpes gestationis, galstenen, systemische lupus erythromatosus, dysfunctie van hart, nieren of lever, depressie, hypertensie, chorea, hemolytisch uremisch syndroom.

- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem veroorzaken of versterken,.

- Tijdens klinische studies werd amenorroe, niet verbonden aan zwangerschap, waargenomen in 7 % van de cycli (optredend bij 24 % van de vrouwen gedurende de gehele duur van de klinische studies) en 3,6 % van de vrouwen had opeenvolgende amenorheïsche cycli ervaren. Gedurende de klinische studies stopte slechts 1 % van de vrouwen met de behandeling vanwege amenorroe.

Als Mirelle volgens de voorschriften wordt ingenomen, is het optreden van één amenorheïsche cyclus geen reden om met Mirelle te stoppen en een zwangerschapstest uit te voeren. Als Mirelle niet volgens de voorschriften werd ingenomen, of als er amenorroe optreedt na een lange periode van regelmatige menstruele bloedingen, moet zwangerschap worden uitgesloten.

Sommige vrouwen kunnen post-therapeutische amenorroe ervaren (eventueel met anovulatie) of oligomenorroe, vooral wanneer een dergelijke situatie al vooraf bestond. In het algemeen stopt dit vanzelf. Als het langer duurt, dient onderzoek te worden uitgevoerd naar de mogelijkheid van hypofyse-stoornissen, vooraleer verder voor te schrijven.

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. Verdere diagnostische maatregelen kunnen curettage omvatten.

- Er zijn gevallen van depressie tijdens COAC-gebruik gemeld. Vrouwen met een voorgeschiedenis van depressie die COAC's gebruiken, dienen zorgvuldig te worden geobserveerd.

- 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.

- Als er gedurende een zwangerschap of eerder COAC-gebruik melasma/chloasma is opgetreden, dient blootstelling aan zonlicht te worden vermeden, teneinde verergering van deze aandoening te voorkomen

- Diarree en/of braken kan absorptie van de COAC-hormonen verminderen (zie rubriek 4.2).

- Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Medisch onderzoek/consultatie
Voordat met Mirelle 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 Mirelle 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.

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.

Interacties tussen ethinylestradiol of gestodeen en andere stoffen kunnen leiden tot verlaagde of verhoogde plasma- en weefselconcentraties van ethinylestradiol of gestodeen.

Verlaagde ethinylestradiol-serumconcentraties kunnen een verhoogde incidentie van doorbraakbloedingen en menstruele onregelmatigheden veroorzaken en kunnen eventueel de werkzaamheid van het COAC verminderen.

Afgeraden combinaties
* Enzyminducerende agentia zoals: anticonvulsiva (fenobarbital, fenitoïne, primidon, carbamazepine, topiramaat, felbamaat), rifabutine, rifampicine, griseofulvine en mogelijk Sint-Janskruid. Reductie in de werkzaamheid van anticonceptie door verhoogd hepatisch metabolisme, tijdens de behandeling en gedurende één cyclus na beëindigen van de behandeling. De voorkeur dient gegeven te worden aan een niet-hormonale anticonceptiemethode.
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.

* Bij gelijktijdige toediening met COAC's kunnen veel hiv- en HCV-proteaseremmers en non-nucleoside reversetranscriptaseremmers de plasmaconcentraties van oestrogenen of progestagenen verhogen of verlagen. Die veranderingen kunnen in sommige gevallen klinisch relevant zijn. Zie de overeenstemmende SKP van de hiv- of HCV-proteaseremmer en de non-nucleoside reversetranscriptaseremmer voor specifieke aanbevelingen.

Sterke en matig sterke CYP3A4-remmers zoals azolantimycotica (bijv. itraconazol, voriconazol, fluconazol), macroliden (bijv. claritromycine, erytromycine), verapamil, diltiazem en pompelmoessap kunnen de plasmaconcentraties van het oestrogeen of het progestageen of beide verhogen.

*Etoricoxib in een dosering van 60 tot 120 mg/dag verhoogde de plasmaconcentraties van ethinylestradiol met respectievelijk factor 1,4 tot 1,6 bij concomiterende inname van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevatte. De klinische relevantie van potentiële interacties met enzym inhibitoren blijft onbekend.

* Modafinil: risico op een verminderde anticonceptieve werkzaamheid tijdens de behandeling en gedurende één cyclus na beëindigen van de behandeling.

* Flunarizine: risico op galactorroe te wijten aan verhoogde gevoeligheid van borstweefsel voor prolactine door de werking van flunarizine.

* Troleandomycine kan het risico op intrahepatische cholestase tijdens gelijktijdig gebruik van COAC's verhogen.

Effecten van Mirelle op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva kunnen invloed hebben op het metabolisme van sommige andere geneesmiddelen. Daarom kunnen de plasma- en weefselconcentraties stijgen (bijv. ciclosporine) of dalen (bijv. 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

De informatie m.b.t. de gelijktijdig gebruikte medicatie, dient te worden geraadpleegd teneinde potentiële interacties te identificeren.

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 Mirelle 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. Mirelle kan 2 weken na het voltooien van de behandeling met deze combinatie van geneesmiddelen worden hervat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

In klinisch gebruik tot nog toe, en in tegenstelling tot diëthylstilbestrol, hebben de resultaten van talrijke epidemiologische studies het mogelijk gemaakt het risico van misvorming uit te sluiten met oestrogeen dat alleen of in combinatie wordt toegediend tijdens het begin van de zwangerschap. Bovendien kunnen de risico's ten aanzien van de geslachtsdifferentiatie van de foetus (vooral de vrouwelijke) die werden beschreven met oudere, sterk androgenomimetische progestagenen niet worden geëxtrapoleerd naar meer recente progestagenen (zoals deze die gebruikt wordt in deze specialiteit) die duidelijk minder of helemaal niet androgenomimetisch zijn.

Daarom is het vaststellen van zwangerschap bij een vrouw die een oestrogeen-progestageencombinatie krijgt geen reden tot abortus.

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

Borstvoeding
Het gebruik van dit geneesmiddel bij moeders die borstvoeding geven is niet aan te raden aangezien oestrogeen-progestagenen in de moedermelk gevonden kunnen worden.
Tijdens de borstvoedingsperiode, dient een andere anticonceptiemethode te worden voorgesteld.

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

Niet van toepassing

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd bij gebruiksters van COAC's:

Voor ernstige bijwerkingen bij COAC-gebruiksters zie rubriek 4.4.

Het optreden van amenorroe werd tijdens het klinisch onderzoek bij 15 % van de vrouwen gemeld; zie rubriek 4.4.
Enkele van de meest frequent gemelde (meer dan 10 %) bijwerkingen tijdens fase-III-onderzoeken en post marketing surveillance bij vrouwen die Mirelle gebruiken, zijn hoofdpijn inclusief migraine, doorbraakbloedingen / spotting.

Andere bijwerkingen werden gemeld bij vrouwen die COAC gebruiken :

	Vaak ≥ 1 % en < 10%	Soms ≥ 0,1 % en < 1 %	Zelden ≥ 0,01 % en < 0,1 %	Zeer zelden < 0,01 %	Niet bekend
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecifieerde (inclusief cysten en poliepen)				Hepatocellulair carcinoom en goedaardige levertumoren (b.v. focale nodulaire hyperplasie, leveradenoom)	
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaginitis, incl. candidiasis				

Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische/ anafylactoïde reacties incl. zeer zeldzame gevallen van urticaria en ernstige reacties met ademhaling- en circulatie-symptomen	Exacerbatie van systemische lupus erythematodes,	Exacerbatie van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingstoornissen		Veranderingen van de eetlust (toe- of afname)	Glucose-intolerantie	Exacerbatie van porfyrie	
Psychische stoornissen	Stemmingsveranderingen, incl. depressie, veranderingen van het libido				
Zenuwstelselaandoeningen	Nervositeit, duizeligheid			Exacerbatie van chorea	
Oogaandoeningen			Intolerantie voor contactlenzen	Optische neuritis, retinale vasculaire trombose	
Bloedvataandoeningen			Veneuze trombo-embolie Arteriële trombo-embolie		
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken, buikpijn	Buikkrampen, opgeblazen gevoel		Pancreatitis	
Lever- en galaandoeningen			Cholestatische geelzucht	Galstenen en cholestase[1] Hepatische en hepatobiliaire stoornissen (bijv. abnormale hepatitis, leverfunctie)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne	Huiduitslag (rash), chloasma (melasma), die kan aanhouden, hirsutisme, alopecia	Erythema nodosum	Erythema multiforme	
Nier- en urinewegaandoeningen				Hemolytisch uremisch syndroom (HUS)	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijnlijke borsten, overgevoelige borsten, borstvergroting, afscheiding uit de borsten; dysmenorroe, veranderingen in het menstrueel bloedverlies, veranderingen in ectropium en secretie van de cervix				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vochtretentie / oedeem				

Onderzoeken	Veranderingen van het lichaamsgewicht (toe- of afname)	Stijging van de bloeddruk, veranderingen van de serumlipidenwaarden, incl. hypertriglyceridemie			

[1] COAC's kunnen bestaande galstenen en cholestase veregeren

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.

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen die optreden bij een overdosis contraceptiva bij volwassenen en kinderen kunnen zijn: misselijkheid, braken, borstspanning, duizeligheid, buikpijn, draaierigheid / vermoeidheid en dervingsbloeding. Een dervingsbloeding kan zelfs optreden bij meisjes voor hun menarche, als ze het geneesmiddel per vergissing innemen.. Er zijn geen antidota en verdere behandeling dient symptomatisch te zijn.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

PROGESTAGENEN EN OESTROGENEN IN VASTE COMBINATIE
ATC code G03AA10 (urogenitaal systeem en geslachtshormonen)

Monofasische oestrogene-progestagene combinatie. Niet-gecorrigeerde Pearl-index: 0,24 (21.521 cycli).

De anticonceptieve werkzaamheid van Mirelle volgt uit drie complementaire werkingsmechanismen:
- de ovulatie wordt geïnhibeerd ter hoogte van de hypothalamo-hypofysaire as,
- het cervixslijm wordt ondoordringbaar voor de migratie van spermatozoïden,
- het endometrium wordt ongeschikt voor innesteling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ethinylestradiol
Absorptie
Ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd na orale inname. Na toedienen van 15 µg, worden na 1-1,5 uur maximale plasmaconcentraties bereikt van 30 pg/ml. Ethinylestradiol ondergaat een uitgebreid first-pass effect, dat een grote interindividuele variatie vertoont. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 45 %.

Distributie
Ethinylestradiol heeft een schijnbaar verdelingsvolume van 15 L/kg en bindt voor ongeveer 98 % aan plasma-eiwitten. Ethinylestradiol induceert de hepatische synthese van geslachtshormoonbindende globulines (GHBG) en corticoïdbindende globulines (CBG). Gedurende behandeling met 15 µg ethinylestradiol stijgt de concentratie GHBG van 86 naar ongeveer 200 nmol/L.

Biotransformatie
Ethinylestradiol wordt volledig gemetaboliseerd (metabole plasmaklaring ongeveer 10ml/min/kg). De gevormde metabolieten worden uitgescheiden in de urine (40 %) en faeces (60 %).
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 eliminatiehalfwaardetijd van ethinylestradiol is ongeveer 15 uur. Ethinylestradiol wordt niet in significante mate uitgescheiden in onveranderde vorm. De metabolieten van ethinylestradiol worden uitgescheiden in een urinaire / biliaire verhouding van 4 : 6.

Steady-state omstandigheden
Steady-state omstandigheden worden bereikt gedurende de tweede helft van de behandelingscyclus en serumspiegels van ethinylestradiol accumuleren met een factor van ongeveer 1,4 tot 2,1.

Gestodeen
Absorptie
Na orale toediening wordt gestodeen snel en volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 100 %. Na orale inname van een enkelvoudige dosis gestodeen van 60 µg, worden maximale plasmaconcentraties van 2 ng/ml bereikt na ongeveer 60 minuten. De plasmaconcentraties zijn sterk afhankelijk van de GHBG-concentraties.

Distributie
Gestodeen heeft een schijnbaar verdelingsvolume van 1,4 l/kg na een enkelvoudige dosis van 60 µg. Het wordt voor 30 % gebonden aan plasma albumine en 50 – 70 % aan GHBG.

Biotransformatie
Gestodeen wordt uitgebreid gemetaboliseerd via de metabolisatieweg van steroïden. De metabole klaring is ongeveer 0,8 ml/min/kg na een enkelvoudige dosis van 60 µg. De gevormde niet-actieve metabolieten worden uitgescheiden in de urine (60 %) en faeces (40 %).

Eliminatie
De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van gestodeen is ongeveer 13 uur. De halfwaardetijd wordt verlengd tot 20 uur na gelijktijdig toedienen met ethinylestradiol.

Steady-state omstandigheden
Na meervoudige doseringen samen met ethinylestradiol stijgt de plasmaconcentratie ongeveer met een factor 2-4.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische studies zijn uitgevoerd op alle componenten individueel en hun combinatie.
Acute toxiciteitstudies op dieren hebben geen aanwijzing gegeven van acute symptomen die ontstaan na accidentele overdosering.

Algemene veiligheidsstudies met herhaalde toediening hebben geen aanwijzing gegeven van enig effect dat onverwachte risico's bij mensen doet vermoeden.

Carcinogeniciteitsstudies op lange termijn en in herhaalde dosering hebben geen carcinogeen potentieel getoond ; het is echter belangrijk te onthouden dat geslachtshormonen in staat zijn de ontwikkeling van bepaalde weefsels en hormoonafhankelijke tumoren te bevorderen.

Teratogeniciteitsstudies hebben geen specifiek risico laten zien als oestrogeen-progestageencombinaties correct worden ingenomen; het is echter noodzakelijk de behandeling onmiddellijk te beëindigen als ze per vergissing worden ingenomen bij het begin van de zwangerschap.

Mutageniciteitsstudies hebben geen mutageen potentieel laten zien voor ethinylestradiol of gestodeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lichtgele tablet (werkzame):
lactosemonohydraat,
microkristallijne cellulose,
magnesiumstearaat,
kaliumpolacriline,
OPADRY yellow YS-1-6386G [hypromellose, titaniumdioxide (E 171), geel ijzeroxide (E 172), rood ijzeroxide (E 172)],
macrogol 1450,
was E (montaanglycolwas).

Witte tablet (placebo):
lactosemonohydraat,
microkristallijne cellulose,
magnesiumstearaat,
kaliumpolacriline,
OPADRY white Y-5-18024-A [hypromellose, hydroxypropylcellulose, titaniumdioxide (E 171),
macrogol 400],
macrogol 1500,
was E (montaanglycolwas).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

34 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

24 lichtgele tabletten en 4 witte tabletten in blisterverpakking (PVC/aluminium);
De verpakkingsgroottes zijn: 1x28, 3x28 en 6x28.
Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België:	BE212222	
Luxemburg:	2010049761	
	1x 28 tabletten	0284371
	3x 28 tabletten	0284385
	6x 28 tabletten	0715131

9 DATUM VAN EERSTE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste vergunning: 08/05/2000
Datum van hernieuwing van de vergunning: 16/10/2009

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DEZE TEKST

Goedkeuringsdatum: 03/2025
p. 1 / 18

[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