1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lindynette 30 gestodeen 75 microgram/ethinylestradiol 30 microgram omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 75 microgram gestodeen en 30 microgram ethinylestradiol.

Hulpstoffen met bekend effect: elke tablet bevat 35,2973 mg lactose (als lactosemonohydraat), 19,6600 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.
Gele, ronde, biconvexe , tabletten, beide zijden zijn zonder opdruk.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptivum.

Bij de beslissing om Lindynette 30 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 Lindynette 30 zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Start niet met Lindynette 30 of blijf Lindynette 30 niet gebruiken bij zwangerschap of bij een vermoeden van zwangerschap.

Dosering

Hoe Lindynette 30 innemen?
Voor patiënten die een verpakking met 21 actieve tabletten gebruiken:
De tabletten 1-21 bevatten werkzame stoffen (actieve tabletten).

De tabletten dienen in de op de verpakking aangegeven volgorde dagelijks op ongeveer hetzelfde tijdstip te worden ingenomen. Gedurende 21 opeenvolgende dagen dient één actieve tablet per dag te worden ingenomen, gevolgd door een tabletvrije tussenpoos van 7 dagen. Elke volgende verpakking dient na een tabletvrije tussenpoos, gedurende welke tijd een onttrekkingsbloeding optreedt, begonnen te worden. Deze bloeding zal gewoonlijk op de 2e of 3e dag na het innemen van de laatste tablet beginnen en kan mogelijk pas stoppen nadat de volgende verpakking is gestart.

Hoe starten met Lindynette 30

Zonder eerder gebruik van hormonaal anticonceptivum in de afgelopen maand
Op de eerste dag van de normale cyclus van de vrouw wordt begonnen met het innemen van de tabletten. (d.w.z. op de eerste dag van de menstruele bloeding van de vrouw). Beginnen met de tabletten tussen de 2de en de 5de dag is toegestaan, maar tijdens de eerste cyclus het gebruik van een bijkomende, niet-hormonale, mechanische contraceptiemethode (condoom, spermadodend middel…) is aanbevolen gedurende de eerste 7 dagen..

Bij het vervangen van een andere anticonceptiepil van het combinatietype
De vrouw moet Lindynette 30 starten de dag na het gebruikelijke tabletvrije ofplacebotabletinterval van haar vorige gecombineerde orale anticonceptivum.

Bij het overstappen van uitsluitend progestageenpreparaten (mini-pillen, injectie, implantaat, intra uterien system)
De vrouw kan elke dag overstappen van pillen met uitsluitend progestogeen (bij het veranderen van een implantaat, op de dag waarop het implantaat wordt verwijderd of bij het overschakelen van injecties, wanneer de volgende injectie gegeven moet worden). In al deze gevallen wordt de vrouw geadviseerd gedurende de eerste 7 dagen waarop de pillen worden ingenomen ook gelijktijdig een barrièremethode te gebruiken.

Na een abortus gedurende het eerste trimester
De vrouw kan onmiddellijk beginnen met het innemen van de pillen. In dat geval is geen bijkomende contraceptiemethode nodig.

Na bevalling of abortus in het tweede trimester
Voor vrouwen die borstvoeding geven - zie rubriek 4.6.
Men dient de vrouw te adviseren op dag 21 – 28 na de bevalling te beginnen met het innemen van de tabletten, wanneer zij geen borstvoeding geeft of na een abortus in het tweede trimester. De vrouw moet ook geadviseerd worden gedurende de eerste 7 dagen waarop de pillen worden ingenomen, gelijktijdig een andere contraceptieve methode te gebruiken. Maar als zij al gemeenschap heeft gehad, moet het bestaan van een zwangerschap worden uitgesloten alvorens zij de pillen begint in te nemen of dient zij te wachten op haar eerste menstruatie.

Gemiste tabletten

Het contraceptieve effect kan verminderen als de vrouw vergeet een tablet in te nemen, vooral alsdaardoor het tabletvrije interval toeneemt.

Als de vrouw minder dan 12 uur geleden een tablet had moeten innemen, moet ze de tablet innemen zodra ze er zich rekenschap van geeft, en moet ze de overblijvende tabletten op het gebruikelijke tijdstip innemen.

Als het meer dan 12 uur geleden is, kan de contraceptieve bescherming verminderen.

De vrouw moet de laatste gemiste tablet innemen zodra ze er zich rekenschap van geeft, ook als dat betekent dat ze 2 tabletten terzelfder tijd moet innemen. Daarna blijft ze verder de tabletten innemen op het gebruikelijke tijdstip. Tijdens de volgende 7 dagen moet ze tevens een barrièremethode toepassen.

Als er minder dan 7 dagen over zijn in de huidige verpakking, moet de vrouw met de volgende verpakking door te gaan tot deze verpakking leeg is, zonder tabletvrij interval. Dat voorkomt een langer tabletvrij interval (dat laatste zou het risico op voortijdige eisprong verhogen). Een dervingsbloeding is onwaarschijnlijk tot het einde van de tweede blisterverpakking, maar de vrouw kan wel spotting of doorbraakbloedingen vertonen op de dagen dat ze tabletten inneemt.

Als er geen bloeding optreedt na beëindiging van de tweede verpakking, moet de mogelijkheid van zwangerschap worden uitgesloten voor de vrouw verder gaat met de tabletten in de volgende verpakking.

Raad in geval van braken/diarree
Bij braken binnen 3-4 uur na het innemen van de tablet, kan absorptie mogelijk niet volledig zijn. In dit geval dient het hierboven beschreven advies met betrekking tot gemiste pillen te worden gevolgd., De vrouw moet de vereiste extra pil(len) uit een andere blisterverpakking nemen.
Bij langer durende of ernstige gastro-intestinale symptomen, moet de vrouw worden geadviseerd om een andere anticonceptiemethode te gebruiken en / of contact op te nemen met haar arts.

Hoe kan een menstruatie uitgesteld of veranderd worden
Om het bloedverlies uit te stellen, dient de vrouw door te gaan met een volgende verpakking Lindynette 30 zonder pilvrij interval. Men kan verlengen zolang men wil tot het einde van de tweede verpakking. Gedurende de verlenging kan de vrouw doorbraakbloeding of spotting ondervinden.
Regelmatig innemen van Lindynette 30 wordt na de gebruikelijke pauze van 7 tabletvrije dagen hervat.
Om haar menstruatie te verschuiven naar een andere dag van de week dan waaraan de vrouw gewend is met haar huidige schema, kan men haar adviseren haar komende tabletvrije pauze met zoveel dagen in te korten als zij wil. Hoe korter de pauze, hoe groter het risico dat zij geen onttrekkingsbloeding zal hebben en tijdens de volgende verpakking doorbraakbloeding en spotting zal ondervinden (net als bij het uitstellen van een menstruatie).

Speciale populaties

Ouderen

Niet van toepassing. Lindynette 30 is niet geïndiceerd voor gebruik bij postmenopauzale vrouwen.

Leverfunctiestoornis
Lindynette 30 is gecontra-indiceerd bij vrouwen met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornis
Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

Pediatrische patiënten
Lindynette 30 is slechts aangewezen na de eerste menstruatie.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde orale anticonceptiva (COC's) mogen niet worden gebruikt in geval van een van deonderstaande condities. Mocht een van die condities voor het eerst verschijnen tijdens het gebruik van het COC, moet het product onmiddellijk worden stopgezet:

- 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
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van pancreatitis geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie
- Ernstige of recente leveraandoeningen, zolang leverfunctietests niet zijn genormaliseerdBekende of vermoede steroïdafhankelijke tumoren van de borsten of geslachtsorganen
- Huidige of eerdere benigne of maligne levertumoren
- Niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Lindynette 30 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

Medisch onderzoek/consultatie
Voordat met Lindynette 30 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 Lindynette 30 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.

Waarschuwingen
Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Lindynette 30 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 Lindynette 30 moet worden gestaakt.

Stoornissen in de bloedsomloop

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 Lindynette 30, 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 Lindynette 30 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.**

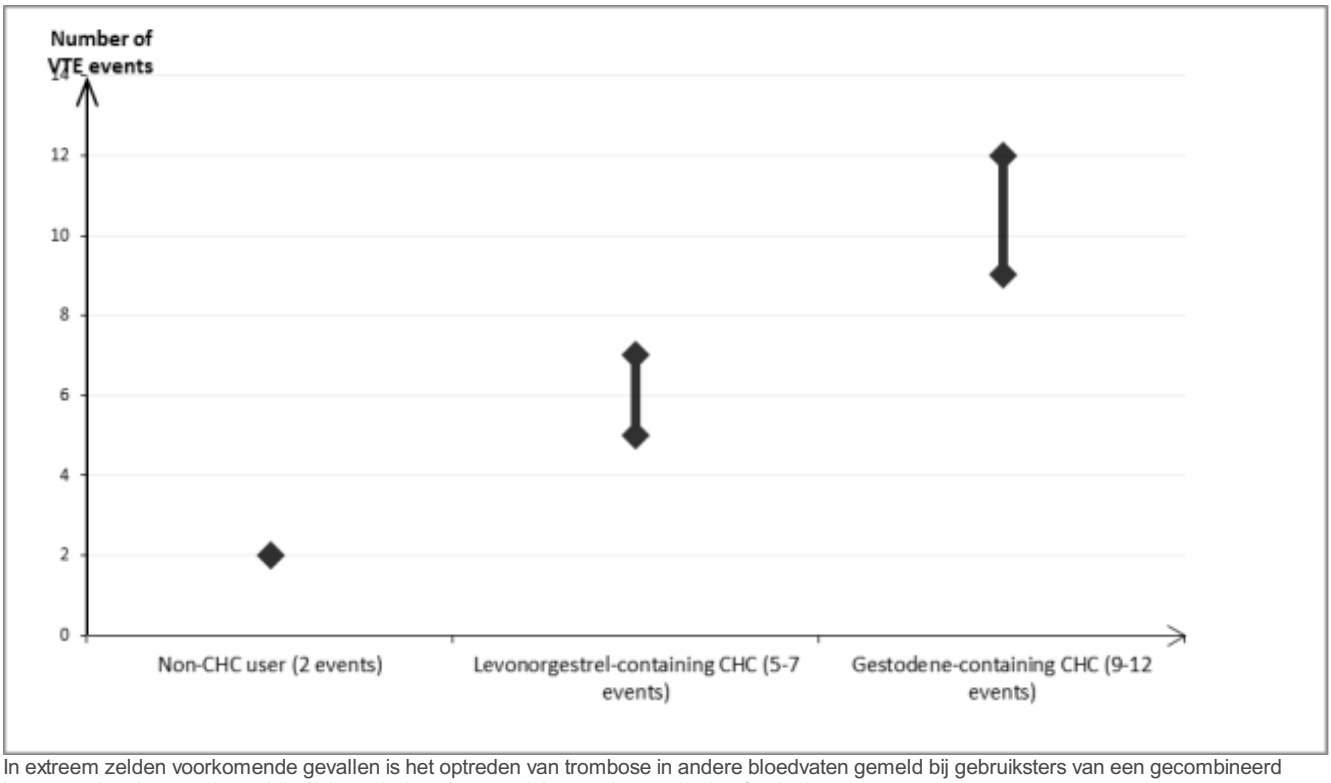
Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie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

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

Lindynette 30 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 Lindynette 30 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). Lindynette 30 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:
- 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.

Biochemische factoren die wijzen op een erfelijke of verworven aanleg tot veneuze of arteriële trombose, zijn resistentie tegen geactiveerde proteïne C (APC), hyperhomocysteïnemie, antitrombine III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie en antifosfolipidenantistoffen (anticardiolipineantistoffen, lupusanticoagulans).

Bij het afwegen van de voor- en nadelen moet de arts er rekening mee houden dat een toereikende behandeling van een gegeven conditie het risico op trombose kan verlagen en dat het risico op ontwikkeling van een trombose tijdens de zwangerschap hoger is dan met laaggedoseerde COC's (< 50 microgram ethinylestradiol).

Tumoren:

Cervicale kanker
De belangrijkste risicofactor voor baarmoederhalskanker is een persisterende HPV-infectie. Sommige epidemiologische studies hebben uitgewezen dat langdurig gebruik van COC's verder kan bijdragen tot dat verhoogde risico, maar er is nog altijd discussie over de vraag in hoeverre die bevinding toe te schrijven is aan vertekenende effecten, bijv. screening met een baarmoederhalsuitstrijkje en seksueel gedrag waaronder gebruik van barrièrevoorbehoedmiddelen.

Borstkanker

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken rapporteerde dat er een iets verhoogd relatief risico (RR = 1,24) is op een diagnose van borstkanker bij vrouwen die op dit moment oraal combinatie-anticonceptiva (COC's) gebruiken.Het verhoogd risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het beeindigen van COC gebruik. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een COC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben, klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker gedurende hun gehele leven. Het waargenomen patroon van verhoogd risico kan toe te schrijven zijn aan een vroegere diagnose van borstkanker bij COC-gebruiksters, de biologische effecten van COC's of een combinatie van beide. De extra gevallen van borstkanker die worden gediagnosticeerd bij vrouwen die COC's gebruiken, of vrouwen die de laatste tien jaar COC's hebben gebruikt, zijn vaker plaatselijke borstkankers dan bij vrouwen die nooit COC's hebben gebruikt.

Met het gebruik van COC's met een hoge dosering (0,05 mg ethinylestradiol) verminderd het risico op endometriumkanker en ovariumkanker. Of dit ook van toepassing is op COC's met een lage dosering moet nog worden bevestigd.

Levertumoren en -aandoeningen

In zeldzame gevallen, zijn benigne en, in nog zeldzamere gevallen, maligne levertumoren gemeld. In geïsoleerde gevallen deze tumoren hebben geleid tot levensbedreigende, intra-abdominale bloeding. Wanneer ernstige pijn optreedt in de bovenbuik, bij hepatomegalie of wanneer er tekenen zijn van intra-abdominale bloeding, een levertumor dient overwogen te worden als een differentiële diagnose bij vrouwen die COC's gebruiken.

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het stoppen met het gebruik van COC's noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn.

Andere condities

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.

Vrouwen met hypertriglyceridemie, of een familiegeschiedenis daarvan, kunnen bij het gebruik van COC's een verhoogd risico van pancreatitis lopen.

Hoewel lichte verhogingen van de bloeddruk zijn gemeld bij veel vrouwen die COC's gebruiken, zijn klinisch belangrijke verhogingen van de bloeddruk zeldzaam. Wanneer zich tijdens het gebruik van COC's aanhoudende klinische hypertensie ontwikkelt, dient het innemen ervan gestopt en de hypertensie behandeld te worden. Het gebruik van COC's kan, indien passend, worden hervat wanneer normotensieve waarden zijn bereikt met antihypertensieve therapie.

Men heeft gemeld dat de volgende condities kunnen ontstaan of verergeren zowel tijdens zwangerschap als tijdens het gebruik van COC's, maar het bewijs van een verband met het gebruik van orale anticonceptiva is niet overtuigend: Geelzucht en/of pruritus in verband met cholestase; ontwikkeling van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; gehoorverlies als gevolg van otosclerose.

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het stoppen met het gebruik van COC's noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Recidiverende cholestatische geelzucht die zich voor het eerst manifesteerde tijdens de zwangerschap of eerder gebruik van geslachtssteroïden noodzaakt het stoppen met COC's.

Er zijn rapporten van leverbeschadiging tijdens gebruik van CHC's. Een vroege herkenning van leverbeschadiging door het geneesmiddel kan de ernst van levertoxiciteit verminderen bij stopzetting van het geneesmiddel. Als leverbeschadiging wordt gediagnosticeerd, moet de patiënte het gebruik van orale anticonceptiva stopzetten, een niet-hormonale contraceptie gebruiken en contact opnemen met haar arts.

Hoewel COC's een effect hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, zijn er geen aanwijzingen dat het behandelingsschema bij diabetespatiënten die laaggedoseerde COC's (die <50 microgram ethinylestradiol bevatten) gebruiken, moet worden aangepast. Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden gevolgd, vooral als ze COC's beginnen te gebruiken.

De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn in verband gebracht met het gebruik van orale combinatieanticonceptiva.

Met name bij vrouwen met een medische voorgeschiedenis van chloasma gravidarum kan chloasma optreden. Vrouwen met een aanleg voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling tijdens het gebruik van COC's te vermijden.

Migraine/Hoofdpijn

Vrouwen met migraine (in het bijzonder migraine met aura) die HCC's gebruiken, kunnen een verhoogd risico van cerebrovasculair accident vertonen.

Immuniteit

Angio-oedeem

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

In verband met het risico van lagere plasmaconcentraties en minder klinische effecten van Lindynette 30 mogen kruidenpreparaten die sint-janskruid (Hypericum perforatum) bevatten niet samen met Lindynette 30 worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van orale anticonceptiva kan worden verlaagd in het geval van gemiste pillen of maagdarmstoornissen (zie rubriek 4.2) of gelijktijdig gebruik van een ander geneesmiddel (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

Bij het innemen van alle orale anticonceptiva kan onregelmatige bloeding (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste paar maanden. Daarom dient de evaluatie van onregelmatige bloeding na een aanpassingsperiode van ongeveer 3 cycli overwogen te worden.

Wanneer onregelmatige bloedingen na eerdere regelmatige cycli optreden, dient men te denken aan niet-hormonale oorzaken en zijn adequate, diagnostische maatregelen geïndiceerd om maligniteit of zwangerschap uit te sluiten. Deze kunnen curettage inhouden. Zodra een niet-hormonale oorsprong uitgesloten werd, overschakeling op een pil met een hoger oestrogeengehalte kan overwogen worden.

Bij sommige vrouwen, kan geen onttrekkingsbloeding optreden tijdens de pilvrije tussenpoos. Wanneer de pillen zijn ingenomen volgens de in rubriek 4.2 beschreven instructies, is het niet waarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Wanneer de tabletten echter vóór de eerste gemiste onttrekkingsbloeding niet volgens de instructies zijn ingenomen, of wanneer twee onttrekkingsbloedingen zijn gemist, moet een zwangerschap

worden uitgesloten alvorens door te gaan met het innemen van de COC's.

Hulpstoffen
Dit geneesmiddel bevat lactose en sucrose.
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie, glucose-galactose malabsorptie, fructose-intolerantie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interactie(s) met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

N.B.: De voorschrijfinformatie van gelijktijdige medicaties dient geraadpleegd te worden voor het identificeren van mogelijke interacties.

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 Lindynette 30 overstappen op een alternatieve methode van anticonceptie (bijv. progestageen-alleen anticonceptie of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen begint. Lindynette 30 kan weer gestart worden 2 weken na het afronden van de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen.

Farmacokinetische interacties
Effecten van andere geneesmiddelen op Lindynette 30

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren; dat kan resulteren in een hogere klaring van geslachtshormonen, en het kan leiden tot een doorbraakbloeding en/of falen van het voorbehoedmiddel.

Aanpak
Enzyminductie kan al na enkele dagen behandeling worden waargenomen. De enzyminductie is over het algemeen maximaal na enkele weken. Na stopzetting van het geneesmiddel kan de enzyminductie nog ongeveer 4 weken aanhouden.

Kortetermijnbehandeling
Vrouwen die een behandeling krijgen met enzyminducerende geneesmiddelen moeten naast het COC tijdelijk een barrièremethode of een andere contraceptieve methode gebruiken. De barrièremethode moet worden gebruikt tijdens de hele duur van behandeling met het concomitante geneesmiddel en gedurende 28 dagen na stopzetting. Als de behandeling met het geneesmiddel langer duurt dan de periode waarvoor er tabletten zitten in de COC-verpakking van 21 tabletten, moet meteen na de vorige verpakking een volgende verpakking worden gestart, zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

Langetermijnbehandeling
Bij vrouwen die een langetermijnbehandeling krijgen met enzyminducerende werkzame stoffen, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale contraceptiemethode aanbevolen.

In de literatuur zijn de volgende interacties gerapporteerd:

Stoffen die de klaring van COC's verhogen (verminderde werkzaamheid van COC's door enzyminductie), bijv.
barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en de geneesmiddelen tegen hiv ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van COC's
Bij gelijktijdige toediening met COC's kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleosidereversetranscriptaseremmers, met inbegrip van combinaties met HCV-remmers, de plasmaconcentraties van oestrogenen of progestagenen verhogen of verlagen. Het netto-effect van die veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de bijsluiter van de concomitante geneesmiddelen tegen hiv/HCV worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren en kennis te nemen van eventuele aanbevelingen die daarmee samenhangen. In geval van twijfel moeten vrouwen die worden behandeld met proteaseremmers of niet-nucleosidereversetranscriptaseremmers een aanvullende barrièrecontraceptie toepassen.

Stoffen die de klaring van COC's verminderen (enzymremmers):

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers blijft onbekend.

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4 remmers kan plasmaconcentraties van het oestrogeen of het progestageen verhogen of van beide.

Etoricoxib doseringen van 60 tot 120 mg/dag hebben respectievelijk een 1,4 tot 1,6-voudige verhoging van plasmaconcentraties van ethinylestradiol laten zien, wanneer tegelijkertijd gebruikt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum bevattende 0,035 mg ethinylestradiol.

Effecten van Lindynette 30 op andere geneesmiddelen

CoC's kunnen invloed hebben op het metabolisme van andere geneesmiddelen. De plasma- en weefselconcentraties kunnen ofwel verhogen (bv. ciclosporine) of verlagen (lamotrigine).

Uit klinische studies blijkt het dat ethinylestradiol de klaring van CYPIA2 substraten remt, wat leidt tot een lichte stijging (bijv. theofylline) of matige (bijv. tizanidine) van de plasmaconcentraties.

Laboratoriumtests
Het gebruik van anticonceptiesteroïden kan de resultaten van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden, waaronder de biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie; plasmaspiegels van (transport-) proteïnen, zoals corticosteroïdenbindende globuline en lipide/lipoproteïnefracties; de parameters van koolhydraatmetabolisme en de parameter van coagulatie en fibrinolyse. De veranderingen blijven gewoonlijk binnen de normale testbereiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Lindynette 30 is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap. Wanneer een zwangerschap ontstaat tijdens medicatie met Lindynette 30, dient de behandelingonmiddellijk teruggetrokken te worden.
Er zijn geen sluitende bewijzen dat het oestrogeen en het progestageen negatieve invloed hebben op de foetus als er per ongeluk bevruchting plaatsvindt tijdens het gebruik van COC's.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Lindynette 30 hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding
Mag niet worden gebruikt.
De lactatie kan worden beïnvloed door COC's daar zij mogelijk de hoeveelheid verminderen en de samenstelling van moedermelk kunnen veranderen. Het gebruik van CHC's dient daarom over het algemeen niet te worden aanbevolen tot de moeder die borstvoeding geeft is gestopt met het geven van borstvoeding aan haar kind. Kleine hoeveelheden van de anticonceptiesteroïden en/of hun metabolieten kunnen met de melk worden uitgescheiden maar er is geen aanwijzing dat dit een nadelige invloed heeft op de gezondheid van het kind.

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

Lindynette 30 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om auto te rijden of machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij vrouwen die COC's gebruiken, zie rubriek 4.3 en 4.4.

- goedaardige levertumoren (bijv. focale nodulaire hyperplasie, hepatisch adenoom)
- intra-epitheliale cervixneoplasie en cervixkanker
- borstkanker

In het begin van de behandelingsperiode kan een groot aantal (10-13%) vrouwen bijwerkingen vertonen zoals hoofdpijn, gevoelige borsten, malaise en spotting. Die bijwerkingen zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard en verdwijnen na 2-4 maanden.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd door gebruiksters van COC's, maar het verband met het gebruik van COC's is niet bewezen, maar ook niet uitgesloten;

Infecties en parasitaire aandoeningen Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Vaginitis met inbegrip van candidiase
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) Zeer zelden (<1/10.000, met inbegrip van geïsoleerde gevallen)	Hepatocellulaire carcinomen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Zeer zelden (<1/10.000, met inbegrip van geïsoleerde gevallen)	Exacerbatie van varices

Immuunsysteemaandoeningen Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Anafylactische/anafylactoïde reacties met inbegrip van zeer zeldzame gevallen van urticaria, angio-oedeem en ernstige reacties met circulatoire en respiratoire symptomen
Zelden - zeer zelden (<1/1.000)	Algemene ziekte van het immuunsysteem, overgevoeligheid. Exacerbatie van systemische lupus erythematosus
Niet bekend (frequentie kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens)	Verergering van de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Vochtretentie. Veranderde eetlust (meer of minder eetlust)
Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Verminderde glucosetolerantie
Zeer zelden (<1/10.000, met inbegrip van geïsoleerde gevallen)	Exacerbatie van porfyrie
Psychische stoornissen Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Depressie/stemmingsveranderingen
Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Verminderde libido
Zelden - zeer zelden (<1/1.000)	Verhoogde libido
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak (≥1/10)	Hoofdpijn
Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Migraine
Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Zenuwachtigheid, duizeligheid
Zeer zelden (<1/10.000, met inbegrip van geïsoleerde gevallen)	Exacerbatie van chorea
Oogaandoeningen Zelden - zeer zelden (<1/1.000)	Oogirritatie bij het dragen van contactlenzen
Zeer zelden (<1/10.000, met inbegrip van geïsoleerde gevallen)	Neuritis optica, trombose van bloedvaatjes van het netvlies
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen Zelden - zeer zelden (<1/1.000)	Algemene ziekte van het oor en het labyrint
Bloedvataandoeningen Soms (>1/1.000 tot <1/100)	Hypertensie
Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Veneuze of arteriële trombo-embolie
Maag-darmstelselaandoeningen Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Nausea, buikpijn
Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Braken, diarree
Zelden - zeer zelden (<1/1.000)	Andere aandoeningen van het maag-darmkanaal Pancreatitis, ischemische colitis
Zeer zelden (<1/10.000, met inbegrip van geïsoleerde gevallen)	inflammatoire darmaandoening (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa)

Lever- en galaandoeningen Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000) Zeer zelden (<1/10.000, met inbegrip van geïsoleerde gevallen) Niet bekend (frequentie kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens)	 Geelzucht Galblaaslijden met inbegrip van galstenen Leverbeschadiging (zoals hepatitis, abnormale leverfunctie)
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak (≥1/100 tot <1/10) Soms (≥1/1.000 tot <1/100) Zelden - zeer zelden (<1/1.000)	 Acne Rash, urticaria, chloasma (melasma) dat permanent kan zijn, hirsutisme, alopecia Allerhande huidziekten (zoals erythema multiforme, erythema nodosum)
Nier- en urinewegaandoeningen Zeer zelden (<1/10.000, met inbegrip van geïsoleerde gevallen)	 Hemolytisch-uremisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Zeer vaak (≥1/10) Vaak (≥1/100 tot <1/10)	 Spotting/doorbraakbloeding. Gevoelige borsten, pijn, zwelling, secretie. Dysmenorroe, veranderingen van vaginale secretie, amenorroe
Onderzoeken Vaak (≥1/100 tot <1/10) Soms (≥1/1.000 tot <1/100) Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000) Zelden - zeer zelden (<1/1.000)	 Gewichtstoename Veranderingen van de plasmalipiden met inbegrip van hypertriglyceridemie Daling van de folaatspiegel in het plasma Gewichtsdaling

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij vrouwen die COC's gebruiken, zie rubriek 4.3 en 4.4.

- Veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose van de benen of het kleine bekken en longembolie)
- Arteriële trombo-embolie
- Baarmoederhalskanker
- Levertumoren
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema nodosum

Er worden iets meer gevallen van borstkanker gediagnosticeerd bij COC-gebruiksters. Aangezien borstkanker zeldzaam is bij vrouwen jonger dan 40 jaar, stijgt het aantal gevallen weinig in vergelijking met het totale risico van borstkanker. Het is niet bewezen dat er een verband bestaat met COC. Voor meer informatie zie rubrieken 4.3 en 4.4.

Interacties
Een doorbraakbloeding en/of falen van de contraceptie kunnen het gevolg zijn van interactie van andere geneesmiddelen (enzyminducerende geneesmiddelen) met orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

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

Luxemburg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

4.9 Overdosering

Er zijn geen ernstige schadelijke effecten gemeld na overdosering.

Symptomen:
Misselijkheid, braken en, bij jonge meisjes, lichte vaginale bloeding.

Behandeling:
Er is geen antidotum en verdere behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulatoren van het genitale stelsel; Progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties;
ATC-code: G03 AA10

Het anticonceptionele effect van anticonceptiepillen berust op de interactie van verschillende factoren, waarvan de belangrijkste de remming van ovulatie en veranderingen in cervicale uitscheidingen zijn. Naast bescherming tegen zwangerschap, hebben anticonceptiepillen een aantal positieve kwaliteiten die, in afweging ten opzichte van hun negatieve punten (zie rubriek 4.4 en 4.8), nuttig zijn om te weten wanneer men een beslissing neemt over het voorkomen van zwangerschap. De menstruele cyclus wordt regelmatiger, de menstruatie is vaak minder pijnlijk en de bloeding is minder zwaar. Het laatste kan bijdragen aan een vermindering van het optreden van ijzertekort. Daarnaast is aangetoond dat anticonceptiepillen met een hoge dosering (0,05 mg ethinylestradiol) het risico van fibrocystische tumoren in de borsten, ovariumcysten, adnexitis, ectopische zwangerschap, evenals endometriële en ovariumkanker kan verminderen. Of dit ook van toepassing is op anticonceptiepillen met een lage dosering heeft men nog niet kunnen bevestigen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gestodeen

Absorptie
Indien oraal ingenomen, wordt gestodeen snel en volledig geabsorbeerd. Na een enkele dosis is de maximale serumconcentratie van 4 ng/ml binnen ongeveer een uur bereikt. Biologische beschikbaarheid is ongeveer 99%.

Distributie
Gestodeen wordt gebonden aan serumalbumine en aan geslachtshormoonbindend globuline (GHBG). Slechts 1-2% van de totale hoeveelheid gestodeen in serum wordt aangetroffen als vrije steroïde, terwijl 50-70% specifiek is gebonden aan GHBG. De ethinylestradiol-geïnduceerde verhoging in GHBG beïnvloedt de distributie van serumproteïnen, hetgeen een verhoging van de GHBG-gebonden fractie en een verlaging van de albuminegebonden fractie veroorzaakt. Het schijnbare distributievolume van gestodeen is 0,7 L/kg.

Biotransformatie
Gestodeen wordt volledig gemetaboliseerd via de bekende wegen van steroïdenmetabolisme. De metabole klaringssnelheid uit serum is 0,8 mL/min/kg. Er treedt geen interactie op wanneer gestodeen samen met ethinylestradiol wordt ingenomen.

Eliminatie
De serumspiegel van gestodeen wordt in 2 snelheden verminderd. De laatste snelheid wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van 12 – 15 uur. Gestodeen wordt niet uitgescheiden. De metabolieten ervan worden in urine en in gal uitgescheiden in een verhouding van 6:4.
De halfwaardetijd van metabolietuitscheiding is ongeveer 1 dag.

Steady-state
Farmacokinetica van gestodeen worden beïnvloed door GHBG-spiegels in serum, die met ethinylestradiol tot driedubbele waarden stijgen. Bij dagelijks innemen stijgt de gestodeenspiegel in serum tot ongeveer vier keer de enkele dosiswaarde en bereikt steady-state binnen de tweede helft van de behandelingscyclus.

Ethinylestradiol

Absorptie
Indien oraal ingenomen wordt ethinylestradiol snel en volledig geabsorbeerd. De maximale serumconcentratie van ongeveer 80 pg/ml wordt binnen 1-2 uur bereikt. De volledige biologische beschikbaarheid als resultaat van presystemische conjugatie en first-pass- metabolisme, is ongeveer 60%.

Distributie
Ethinylestradiol is grotendeels niet-specifiek gebonden aan albumine (ong. 98,5) en veroorzaakt een verhoging van serumconcentratie van GHBG. Het schijnbare distributievolume bleek ongeveer 5 L/kg te zijn.

Biotransformatie
Ethinylestradiol ondergaat presystemische conjugatie in zowel de mucosa van de dunne darm als in de lever. Ethinylestradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering, maar veel verschillende gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten worden gevormd en gevonden als vrije metabolieten en als glucuronide- en sulfaatconjugaten. De metabole klaringssnelheid is ongeveer 5 ml/min/kg.

Eliminatie
De serumspiegel van ethinylestradiol wordt in 2 snelheden verminderd, de laatste met een halfwaardetijd van 24 uur. Ethinylestradiol wordt niet uitgescheiden, maar de metabolieten ervan worden in een verhouding van 4:6 uitgescheiden in urine en in gal. De halfwaardetijd van metabolietuitscheiding is ongeveer 1 dag.

Steady-state
Steady-state treedt na 3-4 dagen op en de serumspiegels van ethinylestradiol zijn 30-40% hoger dan bij een enkele dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Om het risico voor mensen te beoordelen, werden toxiciteitsonderzoeken bij dieren uitgevoerd met beide ingrediënten, ethinylestradiol en gestodeen, afzonderlijk of in combinatie gebruikt.
Systemische tolerantieonderzoeken toonden geen enkele vorm van bijwerking, hetgeen kan wijzen op een onverwacht risico voor mensen na herhaald innemen.

Langduriger toxiciteitsonderzoeken met herhaalde toediening voor het onderzoeken van het risico van tumorgene activiteit heeft geen enkel speciaal risico aangetoond voor de mens. Wij willen er echter op wijzen dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kan bevorderen.

Onderzoeken van embryotoxiciteit en teratogeniciteit met ethinylestradiol en beoordeling van de effecten van de combinatie op de vruchtbaarheid van de ouderdieren, ontwikkeling van de foetus, lactatie en reproductief vermogen bracht bij het aanbevolen gebruik van het preparaat geen risico van bijwerkingen voor de mens aan het licht.
In vitro en *in vivo* onderzoeken geven geen risico van mutageniciteit aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:
Natriumcalciumedetaat
Magnesiumstearaat
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
Povidon K-30
Maïszetmeel
Lactosemonohydraat

Tabletomhulling:
Chinolinegeel (E 104)
Povidon K-90
Titaandioxide (E 171)
Macrogol 6000
Talk
Calciumcarbonaat (E170)
Sucrose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking: PVC/PVDC/aluminium.
Blisterverpakking: (PVC/PVDC/aluminium in PETP/aluminium/PE-zak.
Verpakkingsgrootten: 1 x 21 tabletten; 3 x 21 tabletten, 6 x 21 tabletten, 13 x 21 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Boedapest
Hungarije

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE283972

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23.05.2006
Datum van laatste verlenging: 28.05.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:

02/2025

[1] Deze incidenties werden geschat op basis van alle epidemiologische onderzoeksgegevens samen, met gebruik van relatieve risico's voor de verschillende producten, vergeleken met levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva.
[2] Middelste punt van het bereik ('*mid-point of range*') van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6