

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed 0,02/0,075 mg, omhulde tabletten
Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed 0,03/0,075 mg, omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed 0,02/0,075 mg
Elke tablet bevat 20 microgram ethinylestradiol en 75 microgram gestodeen.

Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed 0,03/0,075 mg
Elke tablet bevat 30 microgram ethinylestradiol en 75 microgram gestodeen.

Hulpstoffen met bekend effect:

Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed 0,02/0,075 mg en Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed 0,02/0,075 mg bevat 38 mg lactosemonohydraat en 20 mg sucrose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

Witte, ronde, biconvexe, suikeromhulde tabletten zonder opdruk.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormonaal anticonceptivum.

Bij de beslissing om Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed 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 Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed 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

Bij (vermoede) zwangerschap mag Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed niet gebruikt worden.

Hoe wordt Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed gebruikt

De tabletten moeten iedere dag op ongeveer dezelfde tijd worden ingenomen, in de volgorde die staat aangegeven op de verpakking. Gedurende 21 dagen wordt iedere dag 1 tablet ingenomen. Na een tabletvrije periode van 7 dagen wordt aan een nieuwe strip begonnen. In de tabletvrije periode treedt een onttrekkingsbloeding op. Deze bloeding begint meestal op de 2^e of 3^e dag na het innemen van de laatste tabletten en kan nog voortduren als de vrouw al aan de volgende strip is begonnen.

Wanneer kan men beginnen met Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed

Als er de afgelopen maand geen ander hormonaal anticonceptivum is gebruikt

De tabletten worden ingenomen vanaf de eerste dag van de natuurlijke cyclus van de vrouw (dus op de eerste dag van de menstruatie). Men kan ook beginnen op dag 2 tot 5, maar in die gevallen wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van de eerste cyclus ook een barrièremethode te gebruiken.

Bij overschakeling van een andere anticonceptiepil van het combinatietype

De vrouw begint met Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed op de dag volgend op de dag waarop zij de laatste werkzame tablet van de vorige verpakking heeft ingenomen, maar niet later dan de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode of de periode met placebotabletten van haar vorige anticonceptiepil.

Bij overschakeling van producten met alleen progestageen (anticonceptiepil met alleen een progestageen, injectie, implantaat met alleen progestageen of een IUD dat progestageen afgeeft)

De vrouw kan op iedere gewenste dag overstappen van een anticonceptiepil met alleen progestageen (POP) op de combinatiepil. De eerste tablet wordt ingenomen op de dag na een van de tabletten uit de POP-verpakking. Bij overschakeling van een implantaat of een IUD kan met Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed worden begonnen op de dag dat het implantaat verwijderd wordt. Bij overschakeling van injecties kan de vrouw met Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed beginnen als zij aan een nieuwe injectie toe is. In al deze gevallen wordt geadviseerd om gedurende de eerste 7 dagen ook een barrièremethode te gebruiken.

Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw kan direct met de pil beginnen. Zij hoeft dan geen andere voorbehoedsmiddelen te gebruiken.

Na een bevalling of een abortus in het tweede trimester

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Vrouwen die geen borstvoeding geven en vrouwen die een abortus in het tweede trimester gehad hebben, wordt geadviseerd op dag 21 tot 28 na de bevalling of de abortus met de tabletten te beginnen waarbij rekening gehouden wordt met het verhoogde risico op veneuze trombo-embolie tijdens de kraamperiode (zie rubriek 4.4). Als zij later beginnen, worden zij geadviseerd om gedurende de eerste 7 dagen ook een barrièremethode te gebruiken. Bij vrouwen die al geslachtsgemeenschap hebben gehad moet de mogelijkheid van zwangerschap worden uitgesloten voordat zij met de pil kunnen beginnen. Zij kunnen ook wachten tot de eerste menstruatie.

Vergeeten tabletten

Als een tablet minder dan 12 uur te laat wordt ingenomen, is de bescherming tegen zwangerschap niet verminderd. De vrouw moet de tablet zodra zij eraan denkt innemen en doorgaan met innemen van de tabletten op het gebruikelijke tijdstip.

Als een tablet meer dan 12 uur te laat wordt ingenomen, kan de bescherming tegen zwangerschap verminderd zijn. In dat geval zijn de volgende twee regels van belang bij het omgaan met de gemiste tabletten:

1. Het innemen van de tabletten mag nooit langer dan 7 dagen onderbroken worden.
2. Voor voldoende onderdrukking van het hypothalamus-hypofyse-ovariumsysteem is een ononderbroken inname van de tabletten gedurende 7 dagen noodzakelijk.

In de praktijk kan dus het volgende advies gegeven worden:

Week 1

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet zodra zij eraan denkt innemen, zelfs als dat betekent dat zij 2 tabletten tegelijk in moet nemen. Daarna gaat zij door met het innemen van de tabletten op de gebruikelijke tijd. Tevens moet zij gedurende de volgende 7 dagen een barrièremethode (bijvoorbeeld een condoom) gebruiken. Als zij in de 7 dagen voor het vergeten van de pil gemeenschap gehad heeft, moet zij rekening houden met de mogelijkheid dat zij zwanger is geworden. De kans op zwangerschap is groter naarmate zij meer tabletten vergeten is en naarmate dit korter na de maandelijkse tabletvrije periode is gebeurd.

Week 2

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet, zodra zij eraan denkt, innemen, zelfs als dat betekent dat zij 2 tabletten tegelijk in moet nemen. Daarna kan zij doorgaan met het innemen van de tabletten op de gebruikelijke tijd. Als zij de tabletten in de 7 dagen voorafgaand aan de vergeten tablet op correcte wijze heeft ingenomen, is het niet nodig om extra voorbehoedsmiddelen te gebruiken. Als dat niet het geval is, of als zij meer dan 1 tablet vergeten heeft, moet zij de volgende 7 dagen een barrièremethode gebruiken, bijvoorbeeld een condoom.

Week 3

Direct voor de tabletvrije periode is de kans op verminderde bescherming tegen zwangerschap het grootst. Vermindering van de anticonceptieve bescherming kan echter voorkomen worden door het innemen van de tabletten aan te passen. Als de vrouw kiest voor een van de volgende mogelijkheden, hoeft zij geen extra voorbehoedsmiddelen te gebruiken, mits zij de tabletten op correcte wijze heeft ingenomen tijdens de 7 dagen voorafgaand aan de vergeten tablet. Als dat niet het geval is moet zij geadviseerd worden om de eerste van de hierna gegeven mogelijkheden te volgen en 7 dagen lang een barrièremethode, bijvoorbeeld een condoom, te gebruiken.

1. De gebruikster neemt de laatste vergeten tablet, zodra zij eraan denkt in, zelfs als dat betekent dat zij 2 tabletten tegelijk in moet nemen. Daarna gaat zij door met het innemen van de tabletten op de gebruikelijke tijd. Na de laatste tablet van de huidige strip gaat zij direct door met een nieuwe strip; er is dus geen tablet vrije periode tussen de strips. Voor het einde van de tweede strip zal er waarschijnlijk geen menstruatie optreden; wel kan de gebruikster last krijgen van spotting of doorbraakbloeding op de dagen dat zij de tabletten inneemt.

2. De gebruikster kan ook geadviseerd worden om te stoppen met de huidige strip. Na een tabletvrije periode van maximaal 7 dagen, inclusief de dagen van de vergeten tabletten, kan zij doorgaan met de volgende strip.

Als de vrouw vergeten is om tabletten in te nemen en in de eerstvolgende normale tabletvrije periode geen menstruatie heeft, moet zij er rekening mee houden dat zij zwanger kan zijn.

Wat te doen bij braken of diarree

Als het braken binnen 3 tot 4 uur na het innemen van de tablet begint, zijn de werkzame bestanddelen mogelijk nog niet volledig geabsorbeerd. In dat geval kunnen de bovenstaande richtlijnen voor het vergeten van tabletten worden gevolgd. In het geval van diarree kan de absorptie niet helemaal compleet zijn. Extra voorbehoedsmiddelen kunnen nodig zijn. Wanneer de diarree meer dan 2 dagen aanhoudt, moeten de richtlijnen voor het vergeten van tabletten gevolgd worden. Als de vrouw de normale routine van het innemen niet wil doorbreken, kan zij (een) extra tablet(ten) uit een andere strip gebruiken.

Hoe kan de menstruatie vervroegd of uitgesteld worden

Om de menstruatie uit te stellen moet de vrouw direct doorgaan met een nieuwe strip Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed, zonder tabletvrije periode.

De menstruatie kan uitgesteld worden zolang als de vrouw dat wenst, maar niet langer dan tot het einde van de tweede strip. Bij het uitstellen van de menstruatie kan de vrouw last krijgen van spotting of doorbraakbloeding. Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen kan het innemen van Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed op de normale manier worden hervat.

Als een vrouw de menstruatie wil verschuiven naar een andere dag van de week dan zij gewend is, kan zij de volgende tabletvrije periode inkorten met zoveel dagen als zij wenst. Hoe korter de tabletvrije periode is, des te groter de kans is dat er geen menstruatie optreedt, maar dat zij last krijgt van spotting of doorbraakbloeding in de loop van de volgende strip (net als bij het uitstellen van de menstruatie).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van gecombineerde hormonale anticonceptiva is vastgesteld voor vruchtbare vrouwen. Er is geen relevante toepassing van Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed voorafgaand aan de eerste menstruatie.

Oudere mensen

Gecombineerde hormonale anticonceptiva zijn niet geïndiceerd voor vrouwen in de menopauze.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van CHC's moet het gebruik direct worden gestaakt.

- 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 hyperhomocysteinemie 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

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6 vermelde hulpstoffen.
- Bekende of vermoede, geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van genitaliën of borsten)
- Ernstige leveraandoeningen (of anamnese daarvan), zo lang de leverfunctie nog niet genormaliseerd is
- Goedaardige of kwaadaardige levertumoren (of anamnese daarvan)
- Vaginaal bloedverlies zonder duidelijke diagnose
- Pancreatitis of anamnese daarvan, indien geassocieerd met ernstige dyslipoproteïnemie.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Algemeen

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

1. Aandoeningen van 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 Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed, 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 Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed 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 schatting¹ 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 6² vrouwen die een levonorgestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

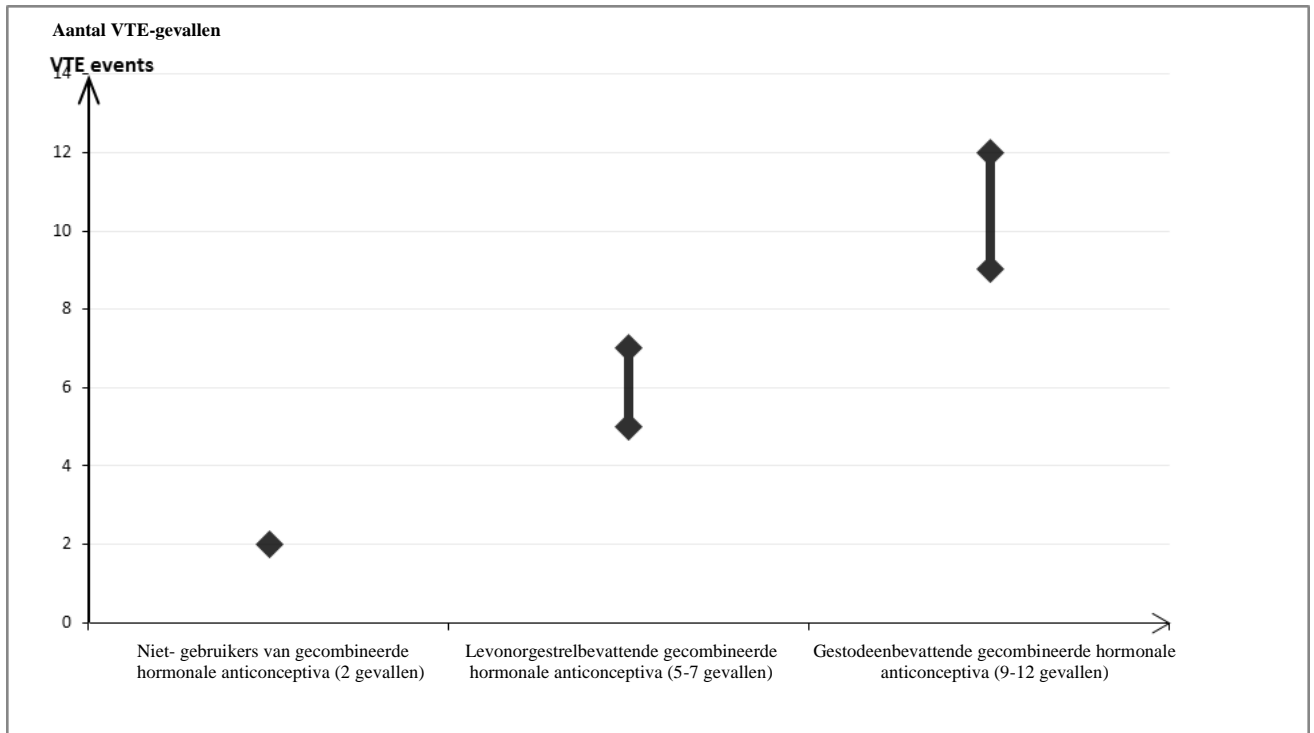
In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

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

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).

Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een verhoogd risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.

<p>Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma</p> <p>Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren</p>	<p>In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pleister/pil/ring te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen.</p> <p>Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed niet vooraf is gestaakt.</p>
<p>Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50^e jaar, bij broers, zussen of ouders).</p>	<p>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</p>
<p>Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE</p>	<p>Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte</p>
<p>Toenemende leeftijd</p>	<p>Vooraf boven de 35 jaar</p>

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

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooraf belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (oort 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, hyperhomocysteinemie, 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.

Medisch onderzoek/consultatie

Voordat met Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed 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 Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed 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.

Biochemische factoren die wijzen op erfelijke of verkregen aanleg voor veneuze of arteriële trombose omvatten actieve proteïne-C (APC)-resistentie, hyperhomocysteinemie, antitrombine-III-deficiëntie, proteïne-C-deficiëntie, proteïne-S-deficiëntie, antifosfolipidenantilichamen (anticardiolipinenantilichamen, lupus-anticoagulans).

Bij de afweging van de voor- en nadelen moet de arts er rekening mee houden dat een adequate behandeling van de aandoening het bijbehorende risico op trombose kan verminderen en dat het risico op trombose bij een zwangerschap hoger is dan bij CHC-gebruik.

2. Tumoren

Baarmoederhalskanker

De belangrijkste risicofactor voor baarmoederhalskanker is persisterende infectie met het humaan papillomavirus (HPV). In enkele epidemiologische studies werd bij langdurig gebruik van CHC's een verhoogde kans op baarmoederhalskanker gerapporteerd, maar de mate waarin dit gegeven ook door andere oorzaken, baarmoederhalskanker en seksueel gedrag waaronder gebruik van barrière methoden kan worden veroorzaakt is nog controversieel.

Borstkanker

In een meta-analyse van 54 epidemiologische studies werd gerapporteerd dat vrouwen die nu CHC's gebruiken, een licht verhoogd relatief risico (RR=1,24) hebben dat borstkanker wordt gediagnosticeerd. Het verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het gebruik van CHC's. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die een CHC gebruiken of in een recent verleden hebben gebruikt hebben, klein ten opzichte van het levenslange risico op borstkanker.

In deze onderzoeken werden geen aanwijzingen gevonden voor een causaal verband. Het waargenomen patroon van een verhoogd risico kan worden veroorzaakt door een vroegere diagnose

van borstkanker bij gebruiksters van CHC's, de biologische effecten van CHC's of een combinatie van beide. De borstkanker die werd gediagnosticeerd in vrouwen die ooit CHC's gebruikten lijkt klinisch minder ver gevorderd te zijn dan de borstkanker die werd gediagnosticeerd in vrouwen die nooit CHC's gebruikten.

Levertumoren

Bij gebruiksters van CHC's zijn benigne en maligne levertumoren gemeld. Deze tumoren hebben in geïsoleerde gevallen geleid tot levensbedreigende, intra-abdominale bloedingen. Een levertumor dient overwogen te worden als een differentiële diagnose wanneer ernstige pijn optreedt in de bovenbuik, bij hepatomegalie of wanneer er tekenen zijn van intra-abdominale bloeding bij vrouwen die CHC's gebruiken.

3. Andere aandoeningen

Bekende hyperlipidemieën

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

Leverfunctie

In geval van acute of chronisch falen van de leverfunctie dient gestopt te worden met Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed tot de leverfunctietests terugkeren naar normaal. Steroïdenhormonen worden mogelijk slecht gemetaboliseerd bij patiënten met leverfunctiestoornis.

Oogafwijkingen

Gevallen van retinale occlusie zijn gerapporteerd bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptie gebruiken. Wanneer een vrouw onverklaarbare gedeeltelijk of volledig verlies van zicht ervaart, of proptose, diplopie, papiloedeem of retinale vasculaire schade ontwikkelt, dient het gebruik van de orale gecombineerde anticonceptie gestopt te worden en dient de oorzaak onmiddellijk onderzocht te worden.

Hoofdpijn

Het optreden of verergeren van migraine of de ontwikkeling van terugkerende, aanhoudende of ernstige hoofdpijn vereist het stoppen met het gebruik van de orale gecombineerde anticonceptie en de oorzaak dient onderzocht te worden.

Foliumzuur levels

CHC behandeling kan het foliumzuurgehalte in het bloed verminderen. Dit is klinisch belangrijk als de vrouw kort na het stoppen met CHC zwanger raakt.

Vochtretentie

Voorzichtigheid is geboden wanneer CHCs voorgeschreven worden aan vrouwen waarvan de medische conditie kan verergeren door vochtretentie.

Bloeddruk

Hoewel lichte verhogingen van de bloeddruk zijn gemeld bij veel vrouwen die CHC's gebruiken, zijn klinisch belangrijke verhogingen van de bloeddruk zeldzaam. Wanneer zich tijdens de behandeling met CHC's aanhoudende klinische hypertensie ontwikkelt dient deze gestopt en de hypertensie behandeld te worden. CHC's kunnen indien passend worden hervat, wanneer normotensieve waarden zijn bereikt met antihypertensieve therapie.

Aandoeningen die achteruit gaan bij zwangerschap of tijdens eerder CHC gebruik

Men heeft gemeld dat de volgende condities kunnen ontstaan of verergeren zowel tijdens zwangerschap als tijdens het gebruik van CHC's, maar het bewijs van een verband met het gebruik van CHC's 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.

Exogene estrogenen kunnen de symptomen van erfelijke of verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

Diabetes

Hoewel CHC's invloed kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, zijn er geen aanwijzingen dat het noodzakelijk is het therapeutische regime bij diabetespatiënten die een lage dosis CHC's gebruiken (met <50 microgram ethinylestradiol) te wijzigen. Diabetespatiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden tijdens het gebruik van CHC's.

Lactose en sucrose intolerantie

Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed bevat lactose en sucrose.

Sucrose:

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Lactose:

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

Psychiatrische stoornissen

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.

Darmziektes

De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn in verband gebracht met het gebruik van CHC's.

Chloasma

Chloasma kan soms optreden, vooral bij vrouwen met een medische voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een aanleg voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling tijdens het gebruik van CHC's te vermijden.

Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan worden verlaagd in het geval van gemiste pillen, ernstige diarree of braken (zie rubriek 4.2) of gelijktijdig gebruik van een ander medisch product (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

Bij het innemen van alle hormonale 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 de onregelmatige bloedingen aanhouden kan men CHC's in een hogere dosis overwegen. Wanneer onregelmatige bloedingen optreden na eerdere regelmatige cycli, dient men te denken aan niet-hormonale oorzaken en zijn adequate, diagnostische maatregelen geïndiceerd om maligniteit of zwangerschap uit te sluiten.

Het kan soms voorkomen dat er helemaal geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de pilvrije tussenpoos. Wanneer de pillen zijn ingenomen volgens de instructies beschreven in rubriek 4.2, is het niet waarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Wanneer de tabletten echter vóór de eerste gemiste

menstruele bloeding niet volgens de instructies is ingenomen, of wanneer twee menstruele bloedingen zijn gemist, dient zwangerschap te worden uitgesloten alvorens door te gaan met het innemen van het CHC.

Sommige gebruikers kunnen last krijgen van amenorroe of oligomenorroe nadat de hormonale anticonceptie is gestopt, met name wanneer een dergelijke aandoening reeds aanwezig was.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Enzyminductoren

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren (voornamelijk cytochroom P450 3A4). Dit kan resulteren in een toegenomen klaring van geslachtshormonen wat kan leiden tot doorbraakbloedingen en/of het falen van de anticonceptie.

Maximale enzyminductie wordt over het algemeen pas opgemerkt na 2-3 weken na het begin van de behandeling, maar kan dan aanhouden tot minstens 4 weken na beëindiging van de behandeling.

Vrouwen die een kortstondige behandeling krijgen met de hierboven genoemde geneesmiddelgroepen, of de individuele geneesmiddelen moeten tijdelijk gelijktijdig met de anticonceptiepillen een barrièremethode gebruiken, d.w.z. gedurende de periode waarin gelijktijdig andere werkzame stoffen worden gebruikt en gedurende 7 dagen na het stoppen met deze werkzame stof. Vrouwen die behandeld worden met rifampicine dienen een barrièremethode te gebruiken gelijktijdig met de anticonceptiepillen en zij dienen nog 28 dagen na het stoppen van de rifampicine behandeling dit te gebruiken. Wanneer deze extra voorzorgsmaatregelen langer duren dan de 21 tabletten in de verpakking, dient men zonder tabletvrije periode door te gaan met de volgende verpakking.

Voor langdurige gebruiksters van deze geneesmiddelen dient het gebruik van andere vormen van anticonceptie geadviseerd te worden.

De volgende interacties zijn beschreven in de literatuur:

Stoffen die de klaring van CHCs verhogen (enzym inductoren):

Anticonvulsiva: hydantoïne, barbituraten, primidon, fenytoïne, carbamazepine, oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat.

Antibiotica/antischimmelmiddelen: griseofulvine, rifampicine.

Modafinil

Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*)

Producten of alternatieve middelen die *Hypericum perforatum* (sint-janskruid) bevatten mogen niet gelijktijdig met Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed worden ingenomen daar dit mogelijk kan leiden tot een verlies van de werking van een anticonceptivum. Er zijn doorbraakbloeding en ongewenste zwangerschappen gerapporteerd.

Hypericum perforatum (Sint-Janskruid) verhoogt door enzyminductie de hoeveelheid enzymen die geneesmiddelen metaboliseren. Het inducerende effect kan minstens 1-2 weken na het stoppen met de behandeling met sint-janskruid aanhouden.

Stoffen met variërende effecten op de klaring van CHCs

Enkele HIV/HCV-proteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir) en non-nucleoside reverse transcriptase inhibitoren (bijvoorbeeld nevirapine) kunnen de plasmaconcentraties van oestrogenen en progestagenen verhogen of verlagen. Deze veranderingen kunnen in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Stoffen die de klaring van CHCs verlagen (enzymremmers)

Sterke en matige CYP3A4-remmers zoals azole antischimmelmiddelen (bijvoorbeeld itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil en macrolides (bijvoorbeeld claritromycine, erytromycine), diltiazem en grapefruitsap, kunnen de plasmaconcentraties van oestrogenen of progestagenen verhogen.

Het is aangetoond dat etoricoxibdoseringen van 60 tot 120 mg/dag de plasmaconcentraties van ethinylestradiol met respectievelijk 37% of 60% verhogen, wanneer gelijktijdig ingenomen met een gecombineerde hormonale anticonceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevat.

Effecten van CHCs op andere geneesmiddelen

Hormonale anticonceptiva kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloeden met de daaruit voortvloeiende effecten op de plasma- en weefselconcentraties.

Ciclosporine

Hormonale anticonceptiva kunnen het metabolisme van ciclosporine in de lever remmen met een toegenomen incidentie van neveneffecten als gevolg.

Lamotrigine

Voor combinatie hormonale contraceptiva is aangetoond dat ze het metabolisme van lamotrigine induceren, resulterend in subtherapeutische plasmaconcentraties van lamotrigine.

Levothyroxine

Oestrogeen therapie kan leiden tot vermindering van de vrije thyroxine en een toename van TSH in hypothyreoïdie vrouwen behandeld met levothyroxine. De combinatie kan worden gebruikt met dosisaanpassing.

Flunarizine:

Er is een risico op galactorroe door verhoogde gevoeligheid van het borstweefsel voor prolactine veroorzaakt door flunarizine.

CYP3A4-substraten bijvoorbeeld midazolam

Ethinylestradiol-bevattende hormonale anticonceptiva veroorzaken een kleine toename in plasmaconcentraties van CYP3A4 substraten zoals midazolam.

CYP1A2-substraten (bijvoorbeeld theofylline, melatonine en tizanidine) en CYP2C19-substraten (bijvoorbeeld omeprazol)

Ethinylestradiol-bevattende hormonale anticonceptiva kunnen een significante toename in plasmaconcentraties van CYP1A2-substraten (bijvoorbeeld theofylline, melatonine en tizanidine) en CYP2C19-substraten veroorzaken.

Let op:

De productinformatie van gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen moet worden bestudeerd om mogelijke interacties te identificeren.

Laboratoriumonderzoeken

Het gebruik van anticonceptiesteroiden kan van invloed zijn op de resultaten van bepaalde laboratoriumtests, inclusief biochemische parameters voor lever, schildklier-, adrenale en nierfunctie; op de plasmaspiegels voor (transport)-proteïnen, bijv. corticosteroiden-bindende globuline en lipide/lipoproteïnefracties; op parameters voor koolhydraatmetabolisme en parameters voor coagulatie en fibrinolyse. Veranderingen blijven over het algemeen binnen het normale laboratoriumreferentiebereik.

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 Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met dit combinatiemiddel wordt gestart.

Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed kan 2 weken na afloop van de behandeling met het combinatiemiddel worden hervat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed zijn niet geïndiceerd tijdens zwangerschap. Wanneer zwangerschap optreedt tijdens de medicatie met Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed, dient de behandeling onmiddellijk gestopt te worden.

Uitgebeide epidemiologische onderzoeken hebben geen verhoogd risico van geboortefwijkingen bij kinderen van vrouwen die vóór de zwangerschap CHC's hebben gebruikt, nog enig teratogeen effect in geval van onbedoelde foetale blootstelling aan combinaties van oestrogenen en progestagenen aangetoond.

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

Borstvoeding

De lactatie kan worden beïnvloed door anticonceptiesteroïden daar zij de hoeveelheid kunnen verminderen en de samenstelling van borstvoeding veranderen. Kleine hoeveelheden anticonceptiesteroïden en/of hun metabolieten kunnen met de melk worden uitgescheiden, maar er is geen bewijs voor een nadelig effect op de gezondheid van het kind. Daarom kan het gebruik van anticonceptiesteroïden over het algemeen pas worden aanbevolen nadat de moeder volledig is gestopt met het geven van borstvoeding.

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

Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed hebben geen of een te verwaarlozen invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

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

Het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen is geassocieerd met een verhoogd risico op:

- goedaardige levertumoren (zoals focale nodulaire hyperplasie, leveradenomen).

- cervicale intra-epitheliale neoplasie en baarmoederhalskanker.
- borstkanker.

In het eerste deel van de behandelingsperiode ervaren een groot deel (10-30%) van de vrouwen bijwerkingen zoals hoofdpijn, gevoelige borsten, misselijkheid en lichte bloedingen. Deze bijwerkingen zijn meestal tijdelijk en verdwijnen na 2-4 maanden.

De volgende bijwerkingen gerapporteerd door CHC gebruikers, maar de relatie met het gebruik van de pil is noch bevestigd noch weerlegd:

Systeem orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1,000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10,000 tot <1,000)	Zeer zelden (<1/10,000),	Onbekend (kan niet geschat worden met de beschikbare data)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vaginitis, waaronder candidiasis				
Neoplasma's, benigne en maligne (inclusief cysten en poliepen)					Hepatocellulaire carcinomen	
Immuunsysteem aandoeningen				Overgevoeligheidsreacties, Anafylactische/anafylactoïde reacties, waaronder zeer zeldzame gevallen van urticaria, angio-oedeem, en ernstige reacties met de bloedsomloop en respiratoire symptomen.	Verergering van systemische lupus erythematosus	Verergering van symptomen van erfelijke of verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Veranderde eetlust (toegenomen of afgenomen), Vocht vasthouden	Verminderde glucosetolerantie	Verergering van porfyrie	
Psychische stoornissen		Depressie, Stemmingwisselingen Prikkelbaarheid	Verlaging van het libido	Verhoging van het libido		
Centraal-zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zenuwachtigheid, Duizeligheid	Migraine		Verergering van chorea	

Systeem orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1,000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10,000 tot <1,000)	Zeer zelden (<1/10,000),	Onbekend (kan niet geschat worden met de beschikbare data)
Oog-aandoeningen		Visusstoornissen		Intolerantie voor contactlenzen	Optische neuritis, retinale vasculaire trombose	
Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen				Otosclerose, Algemene ziekte van het oor en evenwichtsorgaan		
Bloedvat-aandoeningen			Hypertensie	Tromboembolie (VTE of ATE)	Verergering van spataderen	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid buikpijn	Braken, diarree	Andere ziekten van het maagdarmkanaal,	Pancreatitis, ischemische colitis, Inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn, ulceratieve colitis)	
Lever- en gal-aandoeningen				Geelzucht	Galweg-aandoening, inclusief galstenen	Leverschade (zoals hepatitis, abnormale leverfunctie)
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Acne	Huiduitslag, Urticaria, Chloasma (melasma), die kan aanhouden, Hirsutisme, Alopecia	Chloasma Erythema nodosum	Diverse huidaandoeningen (bv erythema multiforme, erythema nodosum)	
Nier- en urineweg-aandoeningen					Hemolytisch-uremisch syndroom	
Voortplantingsstelsel en borst-aandoeningen	Spotting / doorbraakbloedingen	Onregelmatige bloedingen, Amenorroe, Hypomenorroe, Pijn in de borst, afscheiding, zwelling, gevoeligheid, vaginitis dysmenorroe, verandering in		Veranderingen in vaginale afscheiding		

Systeem orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1,000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10,000 tot <1/1,000)	Zeer zelden (<1/10,000),	Onbekend (kan niet geschat worden met de beschikbare data)
		de menstruatie en vaginale afscheiding				
Onderzoeken		Gewichts-toename	Hyperlipidaemia, waaronder hypertriglyceridaemia	Gewichtsverlies, Afname van het plasma foliumzuur-gehalte		

Tijdens het gebruik van CHC's zijn de volgende ernstige bijwerkingen gerapporteerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4.):

- Veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld diepe veneuze trombose in de benen of het bekken en longembolie;
- Arteriële trombo-embolische aandoeningen;
- Baarmoederhalskanker;
- Levertumoren;
- Huid- en onderhuidaandoeningen: chloasma, erythema nodosum.

De frequentie van borstkanker is bij CHC-gebruiksters zeer licht verhoogd. Omdat borstkanker bij vrouwen onder 40 jaar zelden voorkomt, is het extra aantal gevallen van borstkanker klein in vergelijking met de totale kans op borstkanker. Het causale verband met CHC-gebruik is niet bekend. Voor nadere informatie, zie de rubrieken 4.3 en 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er zijn geen ernstige, schadelijke gevolgen gemeld na overdosering. De symptomen die kunnen optreden in verband met een overdosis zijn: misselijkheid, braken en, bij jonge meisjes, lichte vaginale bloeding. Er is geen antidotum en verdere behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hormonale anticonceptiva voor systemisch gebruik, progestagenen en estrogenen, vaste combinaties.

ATC-code: G 03 AA 10

CHC's remmen de ovulatie door onderdrukking van de vrijmaking van gonadotrofinen. Hoewel het belangrijkste mechanisme de remming van de ovulatie is, dragen CHC's bij aan veranderingen van het

cervicaal mucus (waardoor penetratie van sperma wordt bemoeilijkt) en veranderingen van het endometrium (waardoor de kans op innesteling van de eicel wordt verminderd).

De volgende niet-contraceptieve voordelen voor de gezondheid in verband met het gebruik van orale anticonceptiva worden ondersteund door epidemiologische studies, die voornamelijk werd gebruikt orale anticonceptiva met doses van meer dan 35 microgram ethinylestradiol of 50 microgram mestranol.

Effecten op de menstruatie

Verbeterde regelmaat van de menstruele cyclus

Vermindering van bloedverlies en een verminderde incidentie van anemie als gevolg van ijzertekort

Verminderde incidentie van dysmenorroe

Effecten die worden geassocieerd met de remming van de ovulatie

Verminderde incidentie van buitenbaarmoederlijke zwangerschappen

Andere effecten

Verminderde de incidentie van acute bekkenontstekingsziekte

Verminderde incidentie van endometriumkanker

Verminderde incidentie van eierstokkanker

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gestodeen

Absorptie

Gestodeen wordt bij oraal gebruik snel en volledig geabsorbeerd. Na een enkele dosis wordt de maximale serumconcentratie van 4 ng/ml in ongeveer een uur bereikt. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 99%.

Distributie

Gestodeen wordt gebonden aan serumalbumine en aan geslachtshormoon bindend globuline (SHBG). Slechts 1 tot 2% van de totale hoeveelheid gestodeen bevindt zich als vrij steroïde in het serum, terwijl 50 - 70% specifiek gebonden is aan SHBG. De door ethinylestradiol geïnduceerde toename van SHBG beïnvloedt de distributie van serumeiwitten, wat leidt tot een toename van de aan SHBG gebonden fractie en een afname van de aan albumine gebonden fractie. Het schijnbaar verdelingsvolume van gestodeen bedraagt 0,7 l/kg.

Biotransformatie

Gestodeen wordt volledig gemetaboliseerd via de bekende route van het steroïdmetabolisme. De metabole klaring uit het serum is 0,8 ml/min/kg. Gelijktijdig gebruik van gestodeen en ethinylestradiol geeft geen aanleiding tot interacties.

Eliminatie

De serumconcentratie van gestodeen wordt in twee stappen verlaagd. De laatste stap heeft een halfwaardetijd van 12 tot 15 uur.

Gestodeen wordt niet onveranderd uitgescheiden. De metabolieten worden uitgescheiden in de urine en de gal, in een verhouding van 6:4.

De halfwaardetijd van de uitscheiding van de metabolieten bedraagt ongeveer 1 dag.

Steady-state

De farmacokinetiek van gestodeen wordt beïnvloed door de serumconcentraties van SHBG. Die worden verdrievoudigd door de aanwezigheid van ethinylestradiol. Bij dagelijks innemen van de tabletten neemt de serumconcentratie van gestodeen toe tot ongeveer vier maal de waarde na een enkele dosis en bereikt een steady-state in de tweede helft van de behandelcyclus.

Ethinylestradiol

Absorptie

Ethinylestradiol wordt bij oraal gebruik snel en volledig geabsorbeerd. De maximale serumconcentratie van ongeveer 80 pg/ml wordt binnen 1 tot 2 uur bereikt. De volledige biologische beschikbaarheid ontstaat na presystemische conjugatie en first-pass metabolisme en bedraagt ongeveer 60%.

Distributie

Tijdens de lactatie wordt 0,02% van de dagelijkse moederlijke dosis uitgescheiden in de moedermelk. Ethinylestradiol wordt vooral niet-specifiek gebonden aan albumine (ongeveer 98,5%) en veroorzaakt een toename van de serumconcentratie van SHBG. Het schijnbaar verdelingsvolume bedraagt ongeveer 5 l/kg.

Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat presystemische conjugatie in het slijmvlies van de dunne darm en in de lever. Ethinylestradiol wordt vooral gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie. Er wordt een groot aantal verschillende gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd, die worden aangetroffen als vrije metabolieten en als glucuronide- en sulfaatconjugaten. De metabole klaring bedraagt ongeveer 5 ml/min/kg.

Eliminatie

De serumconcentratie van ethinylestradiol wordt in 2 stappen verlaagd. De laatste stap heeft een halfwaardetijd van 24 uur. Ethinylestradiol wordt niet in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten worden uitgescheiden in de urine en de gal in een verhouding van 4:6. De halfwaardetijd van de uitscheiding van de metabolieten is ongeveer 1 dag.

Steady-state

De steady-state treedt na ongeveer 3 tot 4 dagen in en de steady-state serumconcentraties zijn 30 tot 40% hoger dan de concentraties na een enkele dosis.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Ethinylestradiol en gestodeen zijn niet genotoxisch. In onderzoek naar de carcinogeniteit van ethinylestradiol alleen of in combinatie met verschillende progestagenen worden geen aanwijzingen gevonden voor carcinogeniteit bij vrouwen bij anticonceptief gebruik. Er moet echter wel rekening mee gehouden worden dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

Reproductietoxiciteitsonderzoek naar vruchtbaarheid, ontwikkeling van de foetus of voortplantingsvermogen met ethinylestradiol alleen of in combinatie met progestagenen duidt bij gebruik volgens voorschrift niet op een speciaal risico voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Magnesiumstearaat

Povidon K-25

Maiszetmeel

Lactosemonohydraat

Tabletomhulling:

Povidon K-90
Macrogol 6000
Talk
Calciumcarbonaat
Sucrose
Montaanglycolwas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking:

Blister: PVC/aluminium.

Verpakkingsgrootten: 1 x 21 tabletten; 3 x 21 tabletten, 6 x 21 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
23632 Höllviken
Zweden

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

Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed 0,02/0,075 mg: RVG 100223

Ethinylestradiol/Gestodeen Xiromed 0,03/0,075 mg: RVG 100225

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

Eerste verlening van de vergunning: 4 maart 2009

Datum van laatste hernieuwing: 30 mei 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 1 en 7: 8 april 2025