

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz® 0,020/0,075 mg, omhulde tabletten.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke omhulde tablet bevat 75 microgram gestodeen en 20 microgram ethinylestradiol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke omhulde tablet bevat 36,865 mg lactose (als monohydraat).

Elke omhulde tablet bevat 19,631 mg sacharose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Omhulde tablet.

Glanzend witte, ronde, biconvexe omhulde tablet.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz 0,020/0,075 mg, omhulde tabletten 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 Sandoz 0,020/0,075 mg, omhulde tabletten 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

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de strip staat aangegeven. Gedurende 21 dagen moet dagelijks steeds een tablet worden ingenomen. Daarna volgt een periode van 7 dagen waarin geen tabletten worden ingenomen. Tijdens deze periode treedt doorgaans een onttrekkingsbloeding op. Deze bloeding begint meestal op de tweede of derde dag na de laatste tablet en is niet altijd voorbij op de dag waarop met de volgende strip wordt begonnen.

Hoe beginnen met Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz?

*Geen hormonaal anticonceptivum in de voorafgaande maand.*

De eerste tablet dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus te worden ingenomen (d.i. op de eerste dag van de menstruatie). Het is ook mogelijk om op de tweede tot vijfde dag te beginnen maar in dat geval wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van de eerste cyclus aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

*Overschakelen van een ander combinatie oraal anticonceptivum (OAC).*

Bij voorkeur moet worden begonnen op de dag na inname van de laatste actieve tablet van het voorafgaande OAC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode (of de laatste placebotablet) van het voorafgaande OAC.

*Overschakelen van een progestageenmethode (minipil, injectiepreparaat, implantaat).*

De vrouw mag overschakelen van de minipil wanneer zij wil (van een implantaat op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar tijdens de eerste 7 dagen moet aanvullend een barrièremiddel worden gebruikt.

*Na een abortus in het eerste trimester.*

De vrouw mag direct beginnen; in dit geval hoeven geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen.

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

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie 4.6.

Aangeraden wordt om te starten tussen de 21e en 28e dag na de partus. Als een vrouw later begint, dan wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

Mocht in deze situatie inmiddels geslachtsgemeenschap hebben plaatsgevonden, dan moet eerst een eventuele zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met het gecombineerde hormonale anticonceptivum begint.

Wat te doen na het vergeten van tabletten?

Als een tablet **minder dan 12 uur te laat** is ingenomen is de anticonceptieve werking niet verminderd. De vrouw moet deze tablet alsnog innemen zodra zij eraan denkt en op het gebruikelijke tijdstip verdergaan met de resterende tabletten.

Als de tablet **meer dan 12 uur te laat** is ingenomen, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. Het beleid dient dan te worden bepaald op geleide van de volgende basisregels:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 achtereenvolgende dagen onderbroken worden.
2. Tabletten moeten 7 dagen zonder onderbreking worden ingenomen om de hypofyse-ovarium-as voldoende te onderdrukken.

Derhalve kunnen in de klinische praktijk de volgende adviezen worden gegeven:

**Eerste week**

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Bovendien dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen na het vergeten

aanvullend een barrièremiddel te worden gebruikt. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de week voor het vergeten van de tabletten dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. De kans op zwangerschap wordt groter naarmate er meer tabletten zijn vergeten en deze tabletten korter na het tabletvrije interval zijn vergeten.

#### Tweede week

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Als de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet correct heeft ingenomen, is geen aanvullende anticonceptie nodig. Als de vrouw echter meer dan 1 tablet is vergeten, moet haar aangeraden worden om gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

#### Derde week

Vanwege de naderende 7-daagse tabletvrije periode dreigt het gevaar van verminderde betrouwbaarheid. Door het aanpassen van het inname schema kan echter worden voorkomen dat de contraceptieve betrouwbaarheid daadwerkelijk vermindert. Bij het opvolgen van een van de volgende twee adviezen is dan ook geen aanvullende anticonceptie nodig, mits de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet allemaal correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet zij het eerste van de hierna gegeven adviezen volgen en bovendien gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel gebruiken.

1. De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten en moet na de laatste tablet meteen doorgaan met de volgende strip, m.a.w. er mag geen onderbreking zijn tussen de strips. De vrouw heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot aan het einde van de tweede strip maar er kan wel enig bloedverlies ('doorbraakbloeding' of 'spotting') optreden tijdens het gebruik van deze strip.

2. De vrouw mag ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van tabletten uit de huidige strip. Ze kan dan een tabletvrije periode van maximaal 7 dagen inlassen, inclusief de dagen waarop zij tabletten was vergeten, en na die periode doorgaan met de volgende strip.

Als een vrouw na het vergeten van tabletten geen onttrekkingsbloeding heeft in de eerstvolgende normale tabletvrije periode dan moet rekening worden gehouden met een eventuele zwangerschap.

#### Wat te doen na overgeven

Als een pilgebruikster binnen 3-4 uur na de inname van een tablet moet overgeven is er kans op onvolledige absorptie. In dat geval geldt het advies voor het vergeten van tabletten dat in de vorige paragraaf is gegeven. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere strip nemen.

#### De maandelijkse bloeding uitstellen of blijvend naar een andere dag verplaatsen

Om een maandelijkse bloeding een keer uit te stellen dient de vrouw zonder een tabletvrije periode door te gaan met de volgende strip. Naar gelang haar wens kan zij met deze strip een aantal dagen of tot het einde doorgaan. Tijdens de verlenging kan doorbraakbloeding of spotting optreden. Na de

gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen wordt de reguliere inname van Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz hervat.

Als een vrouw de begindag van haar menstruatie blijvend wil veranderen kan men haar aanraden om haar eerstvolgende tabletvrije periode te verkorten met zoveel dagen als zij wenst. Hoe korter de tabletvrije periode wordt, des te groter wordt ook de kans op het uitblijven van de onttrekkingsbloeding en het optreden van doorbraakbloeding of spotting tijdens het gebruik van de volgende strip (vergelijkbaar met het uitstellen van de menstruatie).

### 4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz, dan moet het gebruik van Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz onmiddellijk 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-IIIdeficiëntie, 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
- Pancreatitis of een voorgeschiedenis daarvan, indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie
- Aanwezigheid van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen, de mammae) of een vermoeden daarvan

- Manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (maligne of benigne)
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Waarschuwingen

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz 0,020/0,075 mg 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 Sandoz 0,020/0,075 mg moet worden gestaakt.

##### **Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)**

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz 0,020/0,075 mg, 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 is besproken, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz 0,020/0,075 mg, 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.**

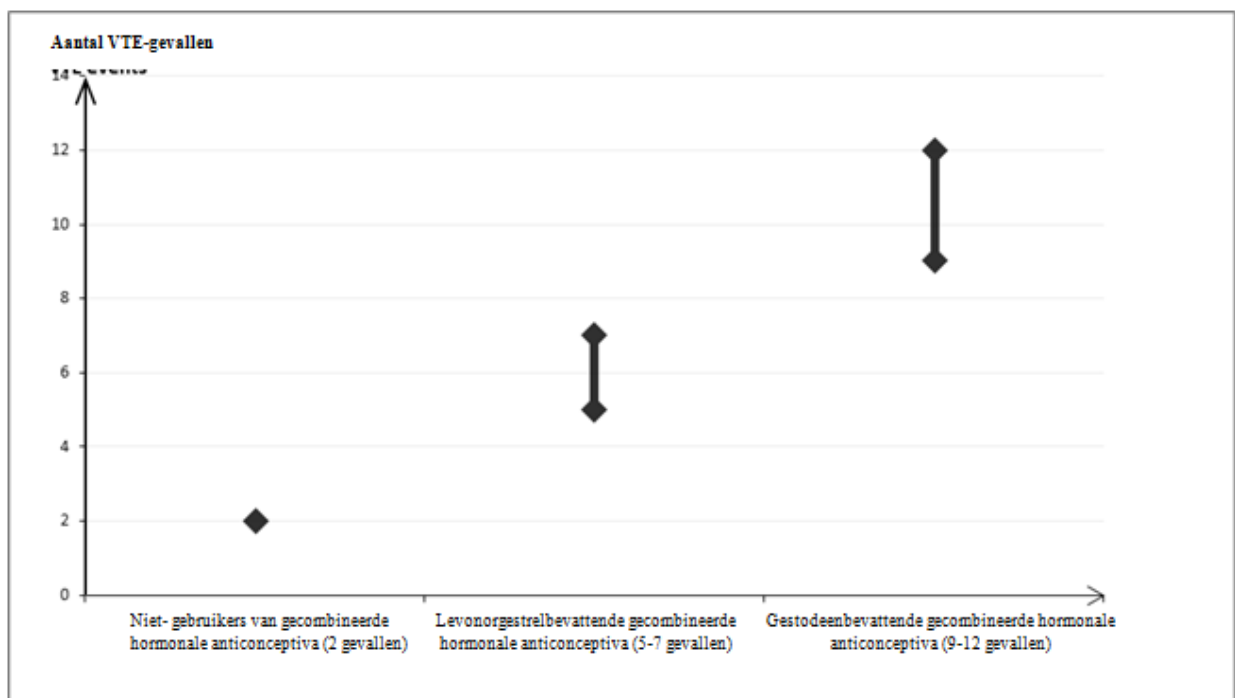
Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie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

Naar schatting<sup>1</sup> zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een gestodeenbevattend gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6<sup>2</sup> vrouwen die een levonorgestrelbevattend 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



<sup>1</sup> 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 contraceptiva.

<sup>2</sup> 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 contraceptiva versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

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 Sandoz 0,020/0,075 mg 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**

| <b>Risicofactor</b>  | <b>Toelichting</b>   |
|--|--|
| Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m <sup>2</sup> )   | Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI.<br>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<br><br>Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren | In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pleister/pil/ring te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen.<br><br>Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz 0,020/0,075 mg niet vooraf is gestaakt. |
| Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge  | Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor   |

|  |   |
|--|---|
| leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 <sup>e</sup> jaar, bij broers, zussen of ouders). | 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  | Vooraf boven de 35 jaar   |

Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over "Zwangerschap en borstvoeding" zie rubriek 4.6).

#### **Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)**

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):

- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen,
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

- plotseling ontstaan van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoë (bloedspuwing);
- scherpe pijn op de borst;
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bijv. "kortademigheid", "hoesten") zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties).

Andere verschijnselen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

Als de occlusie in het oog is gelokaliseerd, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien tot progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.



### **Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)**

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transiënte ischemische aanval], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

### **Risicofactoren voor ATE**

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz 0,020/0,075 mg 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**

| <b>Risicofactor</b>  | <b>Toelichting</b>   |
|--|--|
| 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 <sup>2</sup> )   | 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 <sup>e</sup> 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.

Bij vermoede of manifeste trombose dient het gebruik van het gecombineerd hormonaal anticonceptivum te worden gestaakt. Indien therapie met anticoagulantia (coumarinederivaten) wordt gekozen, dient vanwege de teratogeniciteit van deze middelen te worden zorggedragen voor adequate niet-hormonale anticonceptieve maatregelen.

### **Tumoren**

In sommige epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico op cervixcarcinoom bij gebruiksters die lange tijd een combinatie-OAC gebruiken gemeld, maar er blijft onduidelijkheid

bestaan over de mate waarin gegevens zijn toe te schrijven aan de versturende factoren van seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papilomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft laten zien dat bij gebruiksters die nu een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd (RR = 1,24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij gebruiksters beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico op borstkanker. Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een combinatie-OAC, van de biologische effecten van combinatie-OAC, of van een combinatie van beide. Overigens is er een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van combinatie-OAC goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor dient in de differentiaaldiagnose te worden meegenomen als bij gebruiksters die een combinatie-OAC gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding.

#### Andere aandoeningen

Bij vrouwen met hyperglyceridemie, of een positieve familieanamnese hiervan, kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan als zij een combinatie-OAC gebruiken.

Hoewel bij veel gebruiksters die een combinatie-OAC gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk worden gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Alleen in deze zeldzame gevallen is onmiddellijke onderbreking van combinatie-OAC gebruik gerechtvaardigd. Indien bij reeds bestaande hypertensie tijdens combinatie-OAC gebruik constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op een antihypertensieve therapie reageren, moet het combinatie-OAC gebruik worden gestaakt. Indien gewenst, kan het gebruik worden hervat als er met de antihypertensieve therapie normaalwaarden worden bereikt.

Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren zowel tijdens de zwangerschap als tijdens het gebruik van combinatie-OAC's, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: geelzucht en/of pruritus in verband met cholestase, galstenen, porfyrie, gegeneraliseerde lupus erythematodes, het hemolytisch uremisch syndroom, chorea van Sydenham, herpes gestationis, aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

### Angio-oedeem

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

### Leveraandoeningen

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het combinatie-OAC gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens eerder gebruik van geslachtshormonen, moet het combinatie-OAC gebruik beëindigd worden.

### Psychische 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.

### Glucose intolerantie

Hoewel combinatie-OAC een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt bij diabetespatiënten die een laag gedoseerd combinatie-OAC gebruiken. Echter, gebruiksters met diabetes moeten met name in het begin van het combinatie-OAC gebruik onder zorgvuldige controle blijven.

Er is melding gemaakt van verslechtering van endogene depressie, de ziekte van Crohn en van ulceratieve colitis tijdens combinatie-OAC gebruik.

Chloasma kan soms optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze een combinatie-OAC gebruiken.

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

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

### Medisch onderzoek/consultatie

Voordat met Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz 0,020/0,075 mg wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, dient een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) te worden afgenomen en dient zwangerschap te worden uitgesloten. De bloeddruk dient te worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz 0,020/0,075 mg ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

Vrouwen dienen erop te worden gewezen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

#### Verminderde betrouwbaarheid

De betrouwbaarheid van een combinatie-OAC kan verminderd zijn bij het vergeten van tabletten (zie rubriek 4.2), bij gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2) of bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

#### Verminderde cycluscontrole

Bij alle combinatie-OAC kan onregelmatig vaginaal bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Daarom is een beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Als het onregelmatige bloedverlies langer aanhoudt of pas optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, dient rekening gehouden te worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan ook curettage betekenen.

Bij sommige gebruiksters kan het voorkomen dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de tabletvrije periode. Als het combinatie-OAC volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 is ingenomen is het onwaarschijnlijk dat de gebruikster zwanger is. Als het combinatie-OAC echter niet volgens de aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee keer geen onttrekkingsbloeding optreedt, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van het combinatie-OAC wordt voortgezet.

#### **Overige**

Diarree en/of braken kunnen hormoonabsorptie verminderen, waardoor verlaagde serumconcentraties optreden (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

## 4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

*Let op! Controleer de voorschriften/bijsluiter van het geneesmiddel dat tegelijkertijd wordt toegediend om eventuele interacties vast te stellen.*

Invloed van andere geneesmiddelen op Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz

Interacties tussen orale anticonceptiva en andere geneesmiddelen kunnen leiden tot doorbraakbloedingen en zwangerschap tot gevolg hebben. De volgende interacties zijn bekend in de literatuur.

### Levermetabolisme

Interacties kunnen optreden met medicijnen die leverenzymen induceren (bijvoorbeeld fenytoïne, barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten) wat kan leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen.

In het algemeen duurt het ongeveer 10 dagen voordat de enzyminductie maximaal is, maar vervolgens kan deze na het stoppen van de therapie tenminste 4 weken aanhouden.

Ook bij HIV protease (bijvoorbeeld ritonavir) en non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (bijvoorbeeld nevirapine) en een combinatie van deze, zijn meldingen gerapporteerd tot potentiële verhoging van levermetabolisme.

Troleandomycine kan het risico verhogen op intrahepatische cholestase gedurende gelijktijdige behandeling met anticonceptiva.

### Beleid bij interactie

Gebruiksters die een kortdurende behandeling ondergaan met één van de bovengenoemde klassen van geneesmiddelen of individuele werkzame stoffen (leverenzym inducerende medicijnen) behalve rifampicine en griseofulvine), moeten naast het combinatie-OAC tijdelijk een niet-hormonale anticonceptiemethode (zoals een condoom) gebruiken, d.w.z. tijdens de duur van de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling en nog 7 dagen nadat hiermee is gestopt.

Gebruiksters die een langdurige behandeling met leverenzym inducerende werkzame stoffen ondergaan, moeten aanvullend een niet-hormonale anticonceptiemethode (zoals een condoom) gebruiken tijdens de hele gelijktijdige behandeling en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling.

Gebruiksters onder behandeling met rifampicine en griseofulvine moeten naast het combinatie-OAC een niet-hormonale anticonceptiemethode (zoals een condoom) gebruiken tijdens het toedienen van deze middelen en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling.

Als gelijktijdige geneesmiddeltoediening verder reikt dan het einde van de strip, moet de gebruikster direct doorgaan met de volgende strip, zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

Invloed van Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz op andere geneesmiddelen

Combinatie-OAC kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Daardoor kunnen plasma- en weefselconcentraties zowel stijgen (bijv. ciclosporine) als dalen (bijv. lamotrigine).

#### Laboratoriumbepalingen

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen o.a. lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, serumeiwitten zoals corticosteroidbindend globuline, lipiden/lipoproteïne fracties en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik.

#### Pharmacodynamische 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 Sandoz 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 Sandoz kan 2 weken na afloop van de behandeling met het combinatiemiddel worden hervat.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Het gebruik van Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz tijdens zwangerschap is niet geïndiceerd. Als zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz dient het gebruik onmiddellijk gestaakt te worden. Tot dusver hebben uitgebreide epidemiologische studies geen causaal verband aangetoond voor noch een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder een combinatie-OAC gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap, noch op teratogene effecten bij gebruik in de vroege zwangerschap zonder dat de gebruikster wist dat zij zwanger was.

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

### Borstvoeding

De lactatie kan worden beïnvloed door combinatie-OAC omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en een effect kunnen hebben op de samenstelling ervan. Daarom wordt het gebruik van een combinatie-OAC in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Bij het gebruiken van een combinatie-OAC kunnen kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten worden uitgescheiden met de melk, maar er is geen bewijs 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

Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en tromboembolische 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 bijwerkingen staan per frequentiegroep als volgt:

|             |   |
|-------------|---|
| Zeer vaak   | ≥ 1/ 10   |
| Vaak        | ≥ 1/100, <1/ 10                                       |
| Soms        | ≥ 1/1.000, <1/100                                     |
| Zelden      | ≥ 1/10.000, <1/1.000                                  |
| Zeer zelden | < 1/10.000  |
| Niet bekend | (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |

| Systeem/orgaanklassen                                 | Bijwerking   |
|---|--|
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b><br>Vaak  | Vaginitis, inclusief candidiasis   |
| <b>Immuunsysteemaandoeningen</b><br>Zelden            | Anafylactische en anafylactoïde reacties, waaronder zeer zeldzame gevallen van urticaria, angio-oedeem en ernstige reacties met respiratoire en circulatoire symptomen |
| Zeer zelden   | Verergering van systemische lupus erythematoses  |
| Niet bekend   | Exacerbatie van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem   |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b><br>Soms | Veranderingen in eetlust (verhoogd of verlaagd), vochtretentie (oedeem)  |
| Zelden  | Glucose intolerantie   |



|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Zeer zelden                          | Verergering van porfyrie   |
| <b>Psychische stoornissen</b>        |  |
| Vaak                                 | Stemmingswisselingen, waaronder depressie  |
| Soms                                 | Afname libido  |
| Zelden                               | Toename libido   |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>      |  |
| Vaak                                 | Hoofdpijn, nervositeit, duizeligheid   |
| Soms                                 | Migraine   |
| Zeer zelden                          | Verergering van chorea van Sydenham  |
| <b>Oogaandoeningen</b>               |  |
| Zelden                               | Intolerantie voor contactlenzen  |
| Zeer zelden                          | Neuritis optica*, retinale vasculaire trombose   |
| <b>Bloedvataandoeningen</b>          |  |
| Zelden                               | Veneuze trombo-embolie<br>Arteriele trombo-embolie   |
| Zeer zelden                          | Verergering van spataderen   |
| <b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>  |  |
| Vaak                                 | Misselijkheid, buikpijn  |
| Soms                                 | Buikkrampen, braken, opgeblazen gevoel, diarree  |
| Zeer zelden                          | Pancreatitis   |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b>     |  |
| Zelden                               | Cholestatische geelzucht   |
| Zeer zelden                          | Aandoeningen aan de galblaas, inclusief galstenen **, leveradenomen, hepatocellulaire carcinomen |
| Niet bekend                          | Hepatocellulaire beschadiging (zoals hepatitis, abnormale leverfunctie)                          |
| <b>Huid en onderhuidaandoeningen</b> |  |
| Vaak                                 | Acne   |

|  |  |
|--|--|
| Soms   | Uitslag, urticaria, chloasma (melasma) welke blijvend kan zijn, hirsutisme, alopecia   |
| Zelden   | Erythema nodosum, Erythema multiforme  |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>               |  |
| Zeer zelden  | Hemolytisch uremisch syndroom  |
| <b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b> |  |
| Zeer vaak  | Doorbraakbloeding/spotting   |
| Vaak   | Pijnlijke, gevoelige borsten, dysmenorroe; verandering in menstruatie; verandering in cervicaal ectropium en secretie; amenorree |
| Soms   | Vergroting van de borsten  |
| Zelden   | Borstuitvloed, vaginale afscheiding  |
| <b>Onderzoeken</b>                                 |  |
| Vaak   | Gewichtstoename  |
| Soms   | Verhoogde bloeddruk, veranderingen in serumlipidespiegels, waaronder hypertriglyceridemie  |
| Zelden   | Gewichtsafname   |

\* Neuritis optica kan leiden tot partiële of volledige blindheid.

\*\* Combinatie-OAC kunnen een bestaande aandoening van de galblaas verergeren of het ontstaan van dergelijke aandoening versnellen bij asymptomatische gebruiksters.

De volgende ernstige bijwerkingen, welke besproken zijn in rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”, zijn gerapporteerd bij gebruiksters van combinatie-OAC’s:

hypertensie  
 levertumoren

De frequentie van de diagnose borstkanker is licht toegenomen bij gebruiksters van combinatie-OAC’s. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40 jaar, is het aantal extra gevallen klein vergeleken met het levenslange risico op borstkanker. Voor meer informatie, zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties” en rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik”.

Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen de symptomen van angio-oedeem opwekken of verergeren.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke gevolgen van een overdosis. Symptomen die kunnen optreden zijn misselijkheid, braken en- bij jonge meisjes- een lichte vaginale bloeding. Er bestaat geen antidotum en verdere behandeling is alleen symptomatisch.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: hormonale contraceptiva voor systemisch gebruik.

Progestoogeen en oestrogeen, vaste combinatie.

ATC-code: G03AA10.

De totale Pearl index (Zwangerschappen als gevolg van falen van de anticonceptie + zwangerschappen als gevolg van fouten van de patiënt) voor Ethinylestradiol/Gestodeen Sandoz 0,020/0,075 mg is 0.31 (bovengrens 95% betrouwbaarheidsinterval: 0.59). Pearl index voor falen van de anticonceptie is 0.16 (bovengrens 95% betrouwbaarheidsinterval: 0.36).

De Contraceptieve werking van COCs is gebaseerd op de interactie tussen verschillende factoren. De belangrijkste van deze factoren zijn de remming van de ovulatie en veranderingen in het endometrium.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### **Ethinylestradiol (20 µg)**

##### Absorptie

Ethinylestradiol wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. Na toediening van 20 µg ethinylestradiol worden maximale plasmaconcentraties van 80 pg/ml bereikt na 1-1,5 uur.

Ethinylestradiol ondergaat een sterk first-pass effect dat sterke interindividuele variatie vertoont. De absolute biologische beschikbaarheid is ca. 45%.

##### Distributie

Ethinylestradiol heeft een schijnbaar verdelingsvolume van ongeveer 5 l/kg. De plasma-eiwitbinding (serumalbumine) is ca. 98%.

Ethinylestradiol gaat in geringe mate over in de moedermelk (0,02% van de dosis).

#### Biotransformatie

Ethinylestradiol wordt volledig gemetaboliseerd (metabole plasmaklaring 5 ml/min/kg). De gevormde metabolieten worden met de urine (40%) en via de gal/feces (60%) uitgescheiden.

#### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd is 20 uur.

#### Steady-state-concentratie

De ethinylestradiol steady-state-plasmaconcentratie, die na ca. 5 toedieningen wordt bereikt, is ongeveer 40% hoger dan na eenmalige dosering.

Ethinylestradiol induceert de hepatische synthese van Seks Hormoon Bindend Globuline (SHBG) en van Corticoïd Bindend Globuline (CBG). Tijdens de inname van 30 µg ethinylestradiol neemt de plasmaconcentratie van SHBG toe van 70 tot 200 nmol/l.

#### **Gestodeen (75 µg)**

##### Absorptie

Oraal toegediend gestodeen wordt snel en volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is ca. 100%. Na inname van 75 µg gestodeen worden maximale plasmaspiegels van 4 ng/ml bereikt na ca. 60 minuten. Totale plasmaconcentraties gestodeen zijn sterk afhankelijk van SHBG concentraties.

##### Distributie

Gestodeen heeft een schijnbaar verdelingsvolume van 0,7 l/kg. Het wordt voor ca. 30% gebonden aan plasma-albumine en voor 50-70% aan SHBG.

##### Biotransformatie

Gestodeen wordt via het steroïdmetabolisme nagenoeg volledig gemetaboliseerd met een metabole plasmaklaring van 0,8 ml/min/kg. De gevormde, niet actieve, metabolieten worden via de urine (60%) en de gal/feces (40%) uitgescheiden.

##### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd is ca. 13 uur, maar na gelijktijdige inname met ethinylestradiol wordt deze verlengd tot ca. 20 uur.

##### Steady-state-concentratie

Na herhaalde gelijktijdige toediening met ethinylestradiol neemt de plasmaconcentratie van gestodeen met een factor 4 toe.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Kern: natriumcalciumedetaat, lactose monohydraat, maïszetmeel, povidon (E 1201), magnesiumstearaat (E 470b).

Omhulling: sacharose, povidon (E 1201), polyethyleenglycol, calciumcarbonaat (E 170i), talk (E 553b), montaanglycolwas.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakking in PVC/Aluminium met 1, 3 of 6 blister(s) (kalender blister) van 21 omhulde tabletten.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

RVG 104746

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 april 2009

Datum van laatste verlenging: 22 april 2014

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024