

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ethinylestradiol/desogestrel 0,020 mg/0,150 mg WEC tabletten

Ethinylestradiol/desogestrel 0,030 mg/0,150 mg WEC tabletten

Desogestrel/ethinylestradiol

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat

0,15 mg desogestrel (= 150 microgram)

0,02 mg ethinylestradiol (= 20 microgram).

Elke tablet bevat

0,15 mg desogestrel (= 150 microgram)

0,03 mg ethinylestradiol (= 30 microgram).

Hulpstof met bekend effect:

Bevat 68,55 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Bevat 68,54 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, biconvexe, ronde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Ethinylestradiol/desogestrel WEC 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/desogestrel WEC zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Hoe wordt Ethinylestradiol/desogestrel WEC ingenomen?

De tabletten dienen in de op de verpakking aangegeven volgorde dagelijks om ongeveer dezelfde tijd te worden ingenomen. Er wordt dagelijks één tablet ingenomen gedurende 21 opeenvolgende dagen. Met elke volgende strip wordt gestart na een 7-daagse tablet-vrije periode; tijdens deze tablet-vrije periode treedt een op menstruatie lijkende onttrekkingsbloeding op. Deze bloeding begint meestal op de 2^{de} of 3^{de} dag na inname van de laatste tablet en deze bloeding is niet altijd voorbij voordat met de volgende strip wordt begonnen.

Hoe beginnen met Ethinylestradiol/desogestrel WEC?

Geen voorafgaand gebruik van een hormonaal anticonceptivum (in de afgelopen maand)

De tablet moet op dag 1 van de natuurlijke menstruatiecyclus worden ingenomen (dat wil zeggen op de eerste dag van de menstruatie). Inname van het tablet mag ook worden gestart op dag 2-5, maar tijdens de eerste cyclus is gelijktijdig gebruik van een barrièremethode gedurende de eerste 7 dagen van de inname van het tablet aan te raden.

Overschakelen van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum (COC, vaginale anticonceptivering of transdermale pleister)

De vrouw dient bij voorkeur met Ethinylestradiol/desogestrel WEC te starten op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die werkzame bestanddelen bevat) van haar voorgaande COC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tablet-vrije periode of na de laatste placebotablet van haar voorgaande COC.

Als er een vaginale anticonceptivering of transdermale pleister is gebruikt, moet de vrouw bij voorkeur met het gebruik van Ethinylestradiol/desogestrel WEC op de dag van verwijdering, maar uiterlijk wanneer een nieuwe ring of pleister zou moeten worden aangebracht.

Overschakelen van een progestageenmethode (COC met alleen een progestageen, injectiepreparaat, implantaat) of van een prostageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw mag overschakelen van een COC met alleen een progestageen wanneer zij wil (van een implantaat of IUS op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar moet in al deze gevallen worden geadviseerd om aanvullend een barrièremiddel te gebruiken tijdens de eerste 7 dagen van de tablet-inname.

Na een abortus in het eerste trimester

Er mag onmiddellijk worden gestart met inname van de tablet. In dit geval zijn geen aanvullende anticonceptieve maatregelen vereist.

Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.

De vrouw moet worden aangeraden tussen dag 21 en dag 28 na de partus of na een abortus in het tweede trimester te starten. Als een vrouw later begint, moet haar worden aangeraden aanvullend een barrièremethode te gebruiken tijdens de eerste 7 dagen van tablet-inname. Als inmiddels echter geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat ze met tablet-inname begint.

Wat te doen na het vergeten van tabletten

Als een vrouw minder dan 12 uur te laat is met het innemen van een tablet, 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 vrouw meer dan 12 uur te laat is met het innemen van een tablet, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. De volgende twee basisregels dienen te worden overwogen in geval van vergeten tabletten:

1. Continue tablet-inname mag niet worden onderbroken voor een periode langer dan 7 dagen.
2. Zeven dagen zonder onderbreking van inname van het tablet zijn nodig om voldoende onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as te bereiken.

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

Week 1

De gebruikster moet de laatst vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat ze 2 tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens blijft ze de tabletten op het gebruikelijke tijdstip van de dag innemen. Gedurende de volgende 7 dagen moet ze aanvullend een

barrièremethode gebruiken, bijvoorbeeld een condoom. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden tijdens de voorafgaande 7 dagen, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap. Hoe meer tabletten er zijn vergeten en hoe dichter deze bij de reguliere tablet-vrije periode zitten, hoe groter de kans op een zwangerschap.

Week 2

De gebruikster moet het laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat ze 2 tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens blijft ze de tabletten op het gebruikelijke tijdstip van de dag innemen. Mits de tabletten op correcte wijze zijn ingenomen gedurende de 7 dagen voorafgaand aan het vergeten tablet, is het niet noodzakelijk om andere anticonceptieve maatregelen te nemen. Als dit echter niet het geval is of indien meer dan 1 tablet is vergeten, moet de vrouw worden geadviseerd om gedurende 7 dagen een andere anticonceptiemethode te gebruiken.

Week 3

Het risico van verminderde anticonceptieve bescherming is imminent vanwege de volgende tablet-vrije periode. Dit risico kan echter worden voorkomen door de inname van de tablet aan te passen. Het is dus niet nodig om andere anticonceptieve maatregelen te treffen indien een van de twee onderstaande alternatieven wordt gevolgd, op voorwaarde dat alle tabletten op correcte wijze zijn ingenomen gedurende de 7 dagen voorafgaand aan het vergeten tablet. Als dit niet het geval is, moet de vrouw worden geadviseerd om de eerste van de twee alternatieven te volgen en aanvullend gebruik te maken van een andere anticonceptiemethode gedurende de volgende 7 dagen.

1. De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat ze 2 tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens blijft ze de tabletten op het gebruikelijke tijdstip van de dag innemen. Ze begint met de volgende strip direct na het innemen van de laatste tablet in de huidige strip, d.w.z. dat er geen pauze is tussen de strips. Het is niet erg waarschijnlijk dat de gebruikster haar menstruele bloeding zal hebben voor het eind van de tweede strip, maar ze kan last hebben van spotting of doorbraakbloedingen op de dagen waarop ze tabletten inneemt.
2. De vrouw kan ook worden geadviseerd te stoppen met inname van tabletten uit de huidige strip. In dat geval moet ze een tablet-vrije periode van maximaal 7 dagen in acht nemen, met inbegrip van die dagen dat ze tabletten is vergeten en vervolgens verder gaan met de volgende strip.

In het geval dat de vrouw tabletten is vergeten en vervolgens geen menstruele bloeding heeft in de eerste normale tablet-vrije periode, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap.

Voorzorgsmaatregelen in geval van braken of ernstige diarree

Als braken of ernstige diarree optreden binnen 3-4 uur na inname van een tablet, is de tablet mogelijk niet volledig geabsorbeerd. Daarom zijn de voorzorgsmaatregelen die gelden voor vergeten tabletten, zoals beschreven in rubriek 4.2., van toepassing. Als de vrouw haar normale schema van tablet-inname niet wil veranderen, moet ze de overeenkomende tablet(ten) uit een andere strip nemen.

Een onttrekkingsbloeding uitstellen

Om een menstruatie uit te stellen moet de vrouw doorgaan met een andere blisterverpakking van Ethinylestradiol/desogestrel WEC zonder een tablet-vrije periode. Hier kan ze zo lang als ze wil mee doorgaan tot het einde van de tweede strip. Tijdens de verlenging kan de vrouw last hebben van een doorbraakbloeding of spotting. De reguliere inname van Ethinylestradiol/desogestrel WEC weer wordt hervat na de gebruikelijke 7-daagse tablet-vrije periode. Om de menstruatie te verschuiven naar een andere dag van de week dan de vrouw gewend is met haar huidige schema, kan worden geadviseerd de eerstvolgende tablet-vrije periode in te korten met zoveel dagen als ze wenst. Hoe korter de tablet-vrije periode, hoe groter de kans dat ze geen onttrekkingsbloeding krijgt en last zal hebben van een doorbraakbloeding en spotting tijdens de daaropvolgende strip (net als bij het uitstellen van een menstruatie).

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van desogestrel is nog niet vastgesteld bij adolescenten onder de 18 jaar. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar.

4.3. Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een COC dan moet het gebruik hiervan 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-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie.
 - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4).
 - Een hoog risico op 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.
- Manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne).
- Aanwezigheid van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de mammae), of het vermoeden daarvan.
- Vaginale bloedingen waarvan de diagnose niet is gesteld.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ethinylestradiol/desogestrel WEC is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten of geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir bevatten (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

1. Circulatiestoornissen

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Ethinylestradiol/desogestrel WEC 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/desogestrel WEC 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. Het is nog niet bekend hoe het risico met Ethinylestradiol/desogestrel WEC zich verhoudt tot deze producten met een lager risico. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product waarvan bekend is dat het het laagste risico op VTE heeft, mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met gecombineerde hormonale anticonceptiva, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op 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.**

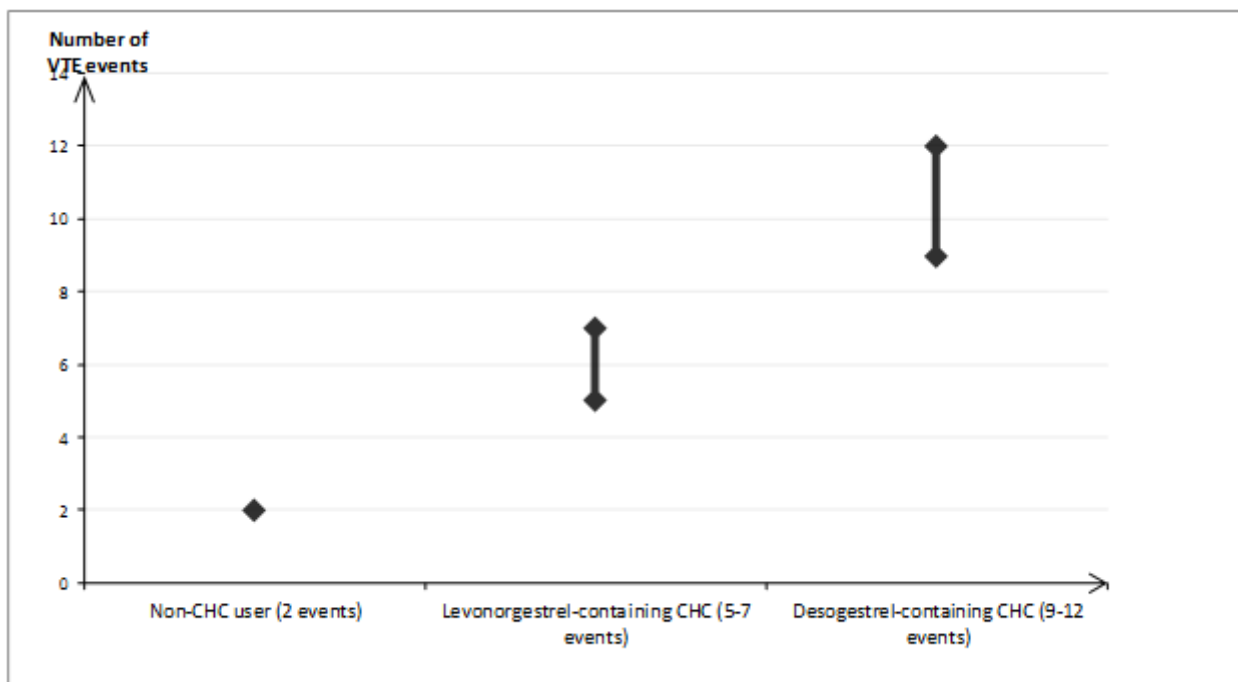
Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie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

Er wordt geschat¹ dat van de 10.000 vrouwen die een desogestrel bevattend gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken tussen de 9 en 12 vrouwen in één jaar een VTE ontwikkelen, dit in vergelijking met ongeveer 6¹ bij 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 1 jaar



¹ Deze incidenten werden geschat op basis van de totaliteit van de epidemiologische studie gegevens, met behulp van relatieve risico's voor de verschillende producten in vergelijking met levonorgestrelbevattend gecombineerd hormonaal 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.

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/desogestrel WEC is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een hoog 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.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma	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. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Ethinylestradiol/desogestrel WEC niet vooraf is gestaakt.
Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	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 “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

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

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

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

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

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

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

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

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

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Ethinylestradiol/desogestrel WEC 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
Toelichting	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	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooraf belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren

Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
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.

2. Tumoren

In sommige epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico van cervixcarcinoom gemeld bij vrouwen die lange tijd een COC gebruiken, maar er blijft onduidelijkheid bestaan over de mate waarin dit gegeven is toe te schrijven aan versturende factoren van seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft laten zien dat bij vrouwen die nu een COC 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 COC. Omdat borstkanker zeldzaam voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een COC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben, klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. 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 in gebruiksters van een COC, de biologische effecten van COC's, of van een combinatie van beide. Overigens is er een tendens dat

borstkanker gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een COC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder gevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een COC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn in gebruiksters van COC's goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen die COC's gebruiken sprake is van hevige pijn in de bovenbuik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een intra-abdominale bloeding.

De grootte van fibromyomen van de baarmoeder kan veranderen na toediening van COC's.

3. Verhoogde ALAT-waarden

Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de geneesmiddelen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwam transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast waren de ALT-waarden bij patiënten die met glecaprevir/pibrentasvir werden behandeld ook verhoogd bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die ethinylestradiol bevatten zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

4. Andere aandoeningen

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familieanamnese hiervan, kan een verhoogd risico van pancreatitis bestaan als zij een COC gebruiken.

Hoewel bij veel vrouwen die COC's gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk zijn gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Alleen in deze zeldzame gevallen is een onmiddellijke staking van het COC-gebruik gerechtvaardigd. Een systematisch verband tussen COC-gebruik en klinische hypertensie is niet aangetoond. Indien tijdens het gebruik van een COC in een reeds bestaande hypertensie, constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante verhoging van de bloeddruk niet adequaat reageren op antihypertensieve behandeling, moet het gebruik van het COC worden gestaakt. Indien gewenst, kan het gebruik van de anticonceptiepill worden hervat als er met de antihypertensieve therapie normaalwaarden worden bereikt.

Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van COC's, maar er is geen eenduidig bewijs dat er een verband bestaat met het gebruik van COC's: geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritis; vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematoses; hemolytisch-uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies; (erfelijk) angio-oedeem.

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

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het COC-gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en/of cholestase-gerelateerde pruritus optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, is het nodig het gebruik van een COC te staken.

Hoewel COC's 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 COC's gebruiken. Vrouwen met diabetes moeten echter onder zorgvuldige controle blijven tijdens het gebruik van COC's.

Er is tijdens gebruik van COC's melding gemaakt van een verslechtering van endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

Chloasma kan een enkele maal optreden, met name bij vrouwen met een medische voorgeschiedenis van chloasma tijdens de zwangerschap. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze een COC gebruiken.

Ethinylestradiol/desogestrel WEC bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactase-deficiëntie of glucosegalactose-malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Medisch onderzoek/controle

Voordat met Ethinylestradiol/desogestrel WEC wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en lichamelijk onderzoek moet worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de aandacht van een vrouw te vestigen op de informatie op veneuze en arteriële trombose, waaronder het risico van Ethinylestradiol/desogestrel WEC in vergelijking met andere CHC's, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat te doen in geval van een vermoede trombose.

De vrouw dient er op gewezen te worden de bijsluiter goed te lezen en de daarin vermelde adviezen op te volgen. De frequentie en aard van de onderzoeken moet gebaseerd zijn op gevestigde praktijkrichtlijnen en aan de individuele vrouw zijn aangepast.

Men moet de vrouw erop wijzen dat COC's niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) of andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde betrouwbaarheid

De betrouwbaarheid van COC's kan bijvoorbeeld in de volgende gevallen verminderd zijn: bij het vergeten van tabletten (zie rubriek 4.2.), bij braken of ernstige diarree (zie rubriek 4.2.) of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5.).

Verminderde cycluscontrole

Bij alle COC's kan onregelmatig bloedverlies (spotting en doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Daarom is een beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer 3 cycli.

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

Sommige vrouwen hebben geen menstruele bloeding tijdens de tablet-vrije periode. Als de COC's volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 zijn ingenomen, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als de COC's echter niet volgens deze aanwijzingen zijn ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee opeenvolgende keren

geen onttrekkingsbloeding optreedt, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van de COC's wordt voorgezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: Raadpleeg voor mogelijke interacties de productinformatie van gelijktijdig voorgeschreven geneesmiddelen.

Invloed van andere geneesmiddelen op Ethinylestradiol/desogestrel WEC

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen of kruidenmiddelen die microsomale enzymen induceren, met name de cytochroom P450 enzymen (CYP), wat kan leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen en wat doorbraakbloedingen en/of zwangerschap tot gevolg kan hebben.

Behandelstrategie

Enzyminductie kan al na een paar dagen behandeling optreden. De maximale enzyminductie wordt in het algemeen binnen een paar weken bereikt. Na het stoppen van de therapie kan de enzyminductie nog 4 weken aanhouden.

Kortdurende behandeling

Vrouwen onder behandeling met enzyminducerende geneesmiddelen of kruidenmiddelen moeten naast Ethinylestradiol/desogestrel WEC tijdelijk een barrièremiddel gebruiken of een andere anticonceptiemethode kiezen. Het barrièremiddel moet tijdens de duur van de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling gebruikt worden.

Langdurige behandeling

Bij vrouwen die langdurig behandeling met enzyminducerende werkzame stoffen ondergaan, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aangeraden die niet wordt beïnvloed door enzyminducerende geneesmiddelen.

De volgende interacties zijn bekend in de literatuur.

Stoffen die de klaring van Ethinylestradiol/desogestrel WEC verhogen (enzyminductie) (verminderde werkzaamheid van COC's door enzym-inductie), bijvoorbeeld:

Fenytioïne, fenobarbital, primidon, bosentan, carbamazepine, rifampicine, sommige hivproteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir) en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (bijvoorbeeld efavirenz, nevirapine) en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, rifabutine, felbamaat, griseofulvine en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van COC's

Veel combinaties van hiv-proteaseremmers (bijvoorbeeld nelfinavir) en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (bijvoorbeeld nevirapine) en/of combinaties met hepatitis C-virus (HCV) remmers (bijvoorbeeld boceprevir, telaprevir) kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met hormonale anticonceptiva de plasmaconcentraties van progestagenen, waaronder etonogestrel of oestrogenen, verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van deze veranderingen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de productinformatie van de gelijktijdig voorgeschreven hiv-/HCV-medicatie worden geraadpleegd om mogelijke interacties en hieraan gerelateerde adviezen te identificeren. Bij enige twijfel moet een extra barrièremiddel worden gebruikt door vrouwen die met proteaseremmers of nietnucleoside reverse transcriptaseremmers worden behandeld.

Stoffen die de klaring van Ethinylestradiol/desogestrel WEC verlagen (enzymremmers)

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers blijft onbekend.

Gelijktijdig gebruik van sterke (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol) of matige (bijvoorbeeld fluconazol) CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van oestrogenen of progestagenen, waaronder etonogestrel, verhogen.

Etoricoxibdoseringen van 60 tot 120 mg/dag lieten respectievelijk een 1,4- tot 1,6-voudige verhoging van de plasmaconcentratie van ethinylestradiol zien, wanneer tegelijkertijd ingenomen met een gecombineerd hormonaal contraceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevatte.

Troleandomycine kan mogelijk het risico op intrahepatische cholestase verhogen bij gelijktijdige toediening met COCs.

Invloed van Ethinylestradiol/desogestrel WEC op andere geneesmiddelen

COC's kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden.

Daardoor kunnen plasma- en weefselconcentraties zowel stijgen (bijv. cyclosporine) of dalen (bijv. lamotrigine).

Klinische gegevens suggereren dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2 substraten remt, wat leidt tot een lichte (bijvoorbeeld theofylline) of matige (bijvoorbeeld tizanidine) verhoging van de plasmaconcentraties van deze middelen.

Farmacodynamische interacties

Bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir, met of zonder ribavirine, of glecaprevir/pibrentasvir bevatten kan het risico op verhoogde ALAT-waarden toenemen (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Daarom moeten gebruiksters van Ethinylestradiol/desogestrel WEC op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijvoorbeeld anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met dit combinatiemiddel wordt gestart. Ethinylestradiol/desogestrel WEC kan 2 weken na afloop van de behandeling met het combinatiemiddel worden hervat.

Laboratoriumanalyses

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumanalyses, o.a. biochemische parameters voor lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie; de plasmaspiegels van (transport)-eiwitten, bijv. corticosteroïdbindend globuline en lipiden/lipoproteïne fracties; parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen de normale laboratoriumreferentiewaarden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ethinylestradiol/desogestrel WEC mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Indien de vrouw zwanger raakt, dient het gebruik van Ethinylestradiol/desogestrel WEC onmiddellijk te worden gestaakt.

Uitgebreide epidemiologische onderzoeken hebben echter aangetoond dat er noch een toegenomen risico is van aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder een COC gebruikte in de periode voor de zwangerschap, noch een teratogeen effect wanneer COC's onopzettelijk werden gebruikt tijdens de vroege zwangerschap.

Borstvoeding

De borstvoeding kan worden beïnvloed door COC's, omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen veranderen. Daarom wordt het gebruik van een COC over het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Bij het gebruik van een COC kunnen kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten worden uitgescheiden met de melk. Deze hoeveelheden kunnen het kind beïnvloeden.

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Zie rubriek 4.4 voor ernstige bijwerkingen bij gebruiksters van COC's.

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.

MedDRA frequentie Systeem/orgaanklasse	<i>Zeer vaak</i> (≥1/10)	<i>Vaak</i> (≥1/100 tot <1/10)	<i>Soms</i> (≥1/1000 tot <1/100)	<i>Zelden</i> (≤1/10.000 tot <1/1000)	<i>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</i>
Infecties en parasitaire aandoeningen				Vaginale candidiasis	
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid	Verergering van symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Vochtretentie		
Psychische stoornissen		Gedepimeerde stemming Stemmingsverandering	Verminderd libido	Toegenomen libido	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn Duizeligheid Zenuwachtigheid	Migraine		
Oogaandoeningen				Contactlens-intolerantie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Otosclerose		
Bloedvataandoeninge			Hypertensie	Veneuze trombo-embolie Arteriële trombo-embolie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid, abdominale pijn	Braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne	Uitslag Urticaria	Erythema nodosum Erythema multiforme Pruritus Alopecia	
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Onregelmatige bloedingen	Amenorroe Zachte borsten Pijnlijke borsten Metrorragie	Borsthypertrofie	Vaginale afscheiding Galactorroe	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Gewichtstoename			

De volgende ernstige bijwerkingen, welke besproken zijn in rubriek 4.4, zijn gerapporteerd bij vrouwen die COC's gebruiken:

- veneuze trombo-embolieën;
- arteriële trombo-embolieën;
- hypertensie;
- levertumoren;
- aandoeningen die kunnen optreden of verslechteren, waarvan geen eenduidig bewijs is dat er een verband bestaat met het gebruik van COC's: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, migraine, endometriose, uterusmyomen, porfyrie, systemische lupus erythematoses, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch-uremisch syndroom, cholestatische geelzucht;
- chloasma.

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, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen ernstige schadelijke effecten van overdosering gerapporteerd. Symptomen die mogelijk kunnen optreden na een overdosis 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: Progestagenen en oestrogenen in vaste verhouding
ATC-code: G03AA09

De anticonceptieve werking van COC's is gebaseerd op de interactie van verschillende factoren, waarvan de ovulatierepressie en veranderingen van de afscheiding uit de baarmoederhals als meest belangrijke worden gezien. Naast bescherming tegen zwangerschap hebben COC's verschillende positieve eigenschappen die, naast de negatieve eigenschappen (zie 'Waarschuwingen', Bijwerkingen), nuttig kunnen zijn wanneer een besluit wordt genomen over de anticonceptiemethode. De cyclus is regelmatiger, de menstruatie is vaak minder pijnlijk en de bloeding is lichter. Dit laatste kan resulteren in een vermindering van het optreden van ijzerdeficiëntie. In de grootste multicentrumtrial (n = 23.258 cycli) wordt de ongecorrigeerde Pearl Index geraamd op 0,1 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,0-0,3). Bovendien rapporteerde 4,5% van de vrouwen de afwezigheid van onttrekkingsbloeding en 9,2% rapporteerde het optreden van onregelmatige bloeding na 6 behandelingscycli.

Ethinylestradiol/desogestrel WEC is een COC met ethinylestradiol en het progestageen desogestrel. Ethinylestradiol is een welbekend synthetisch oestrogeen.

Desogestrel is een synthetisch progestageen. Na orale toediening heeft het een sterke ovulatierepressende werking.

Met het gebruik van de hoger gedoseerde COC's (50 µg ethinylestradiol) wordt het risico van endometriële en ovariumkanker verminderd. Of dit ook betrekking heeft op lager gedoseerde COC's moet nog worden bevestigd.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid bij adolescenten onder de 18 jaar.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Desogestrel

Absorptie

Na orale toediening van Ethinylestradiol/desogestrel WEC wordt desogestrel snel geabsorbeerd en geconverteerd in 3-keto-desogestrel. Piekplasmaspiegels worden na 1,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van 3-keto-desogestrel is 62-81%.

Distributie

3-keto-desogestrel is 95,5-99% gebonden aan de plasmaproteïnen, voornamelijk albumine en SHBG. De door ethinylestradiol geïnduceerde verhoging van SHBG beïnvloedt zowel de hoeveelheid bindingen als de distributie van 3-keto-desogestrel in de plasmaproteïnen. Als gevolg daarvan stijgt de concentratie van 3 - keto-desogestrel langzaam tijdens de behandeling tot steady-state binnen 3-13 dagen is bereikt.

Biotransformatie

Het fase-I-metabolisme van desogestrel omvat cytochroom P-450 gekatalyseerde hydroxylering en vervolgens dehydrogenering op C3. De actieve metaboliet van 3-keto-desogestrel wordt verder gereduceerd, de afbraakproducten worden geconjugeerd aan sulfaat en glucuroniden. Dierproeven geven aan dat de enterohepatische circulatie geen relevantie heeft voor de gestagene activiteit van desogestrel.

Eliminatie

3-keto-desogestrel wordt geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 31 uur (24-38 uur), de plasmaklaring varieert van 5,0-9,5 l/uur. Desogestrel en de metabolieten ervan worden geëlimineerd via de urine en in de feces, hetzij als vrije steroïden of conjugaten. De verhouding voor eliminatie in urine of feces is 1,5:1.

Steady-state-condities

In steady-state-condities wordt het serumniveau van 3-keto-desogestrel twee-tot drievoudig verhoogd.

Ethinylestradiol

Absorptie

Ethinylestradiol wordt snel geabsorbeerd en piekplasmaspiegels worden na 1,5 uur bereikt. Als gevolg van presystemische conjugatie en first-passmetabolisme is de absolute biologische beschikbaarheid 60%. Van het gebied onder de curve en C_{max} kan verwacht worden dat ze na verloop van tijd iets stijgen.

Distributie

Ethinylestradiol wordt voor 98,8% gebonden aan de plasmaproteïnen, bijna uitsluitend aan albumine.

Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat presystemische conjugatie in zowel de mucosa van de dunne darm als in de lever. Hydrolyse van de directe conjugaten van ethinylestradiol met behulp van de darmflora geeft ethinylestradiol, dat opnieuw geabsorbeerd kan worden en een enterohepatische circulatie wordt hierdoor opgezet. De primaire route van ethinylestradiolmetabolisme is cytochroom P-450-gemedieerde hydroxylering waarin de primaire metabolieten 2-OH-EE en 2-methoxy-EE zijn. 2-OH-EE wordt verder gemetaboliseerd tot chemisch reactieve metabolieten.

Eliminatie

Ethinylestradiol verdwijnt uit plasma met een halfwaardetijd van ca. 29 uur (26-33 uur), plasmaklaring varieert 10-30 l/uur. De conjugaten van ethinylestradiol en de metabolieten ervan worden uitgescheiden via urine en feces (verhouding 1:1).

Steady-state-condities

Steady-state-condities worden na 3 tot 4 dagen verkregen, wanneer het serumgeneesmiddelniveau ongeveer 30 tot 40% hoger is dan na de toediening van een enkele dosis.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische onderzoeken hebben geen andere effecten onthuld dan de effecten die verklaard kunnen worden op basis van het hormoonprofiel van Ethinylestradiol/desogestrel WEC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Aardappelzetmeel;
Stearinezuur;
All-rac-alpha-tocopherol (E 307);
Lactosemonohydraat;
Povidon.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

Ethinylestradiol/desogestrel 0,020 mg/0,150 mg WEC tabletten: 30 maanden
Ethinylestradiol/desogestrel 0,030 mg/0,150 mg WEC tabletten: 3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

PVC-aluminium blisterverpakkingen van 21 tabletten per blisterstrip verkrijgbaar in verpakkingen van 1x21, 3x21 en 6x21 tabletten. Elke blister is verpakt in een aluminium/polyethyleen zakje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Novalon S.A
5, rue Saint-Georges
4000 Luik
België

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

Ethinylestradiol/desogestrel 0,020 mg/0,150 mg WEC tabletten RVG 104891

Ethinylestradiol/desogestrel 0,030 mg/0,150 mg WEC tabletten RVG 104897

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 september 2010

Datum van laatste verlenging: 30 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 4.8: 9 juni 2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het CBG:
www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.