SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Norgestimaat/Ethinylestradiol Xiromed 0,25 mg/0,035 mg tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 250 microgram norgestimaat en 35 microgram ethinylestradiol.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Lactosemonohydraat 75,74 mg, zie rubriek 4.4.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten
Blauwe, ronde en aan beide zijden bolle tabletten met een diameter van 6 (5,9-6,1) mm en een dikte van 2,5 (1,5-3,5) mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om dit middel 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 dit middel zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Hoe wordt dit middel ingenomen?
De tabletten moeten dagelijks op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen in de op de blisterverpakking aangegeven volgorde, indien nodig met wat vloeistof. Gedurende 21 opeenvolgende dagen moet één tablet per dag worden ingenomen. Elke volgende blisterverpakking wordt gestart na de tabletvrije periode van 7 dagen, waarin de onttrekkingsbloeding gewoonlijk plaatsvindt. Dit start gewoonlijk 2-3 dagen na het innemen van de laatste tablet en is mogelijk nog niet voorbij voordat wordt gestart met de volgende verpakking.

Hoe wordt begonnen met het innemen van dit middel?
Er is geen ander hormonaal anticonceptivum gebruikt (gedurende de afgelopen maand)
- Het innemen van de tabletten dient te worden gestart op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw (d.w.z. de eerste dag van haar menstruele bloeding).
- 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 waarin tabletten worden ingenomen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

Overschakelen van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (oraal combinatie-anticonceptivum (COC), vaginale ring of transdermale pleister)
De vrouw dient bij voorkeur met dit middel te beginnen op de dag na inname van de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die de werkzame stoffen bevat) van haar voorgaande COC, maar uiterlijk op de dag na het gebruikelijke tabletvrije interval of placebotablet-interval van haar vorige COC. In het geval dat een vaginale ring of transdermale pleister is gebruikt, dient de vrouw bij voorkeur op de dag van verwijdering te beginnen met het gebruik van dit middel, maar uiterlijk wanneer de volgende applicatie had moeten plaatsvinden.

Overschakelen van een progestageenmethode (pil, injectie of implantaat met alleen progestageen) of een progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)
De vrouw kan op elke gegeven dag overstappen van de pil met alleen progestageen (van een implantaat of het IUS op de dag van de verwijdering ervan, van een injecteerbaar middel wanneer de volgende injectie zou moeten worden toegediend) maar dient in al deze gevallen te worden geadviseerd om gedurende de eerste 7 dagen waarop de nieuwe tablet wordt ingenomen aanvullend een barrièremethode te gebruiken.

Na een eerste trimesterabortus
De vrouw kan onmiddellijk starten. Wanneer zij dat doet, hoeft zij geen aanvullende anticonceptiemaatregelen te nemen.

Na bevalling of tweede trimesterabortus
Men dient vrouwen te adviseren te starten op dag 21 tot 28 na de bevalling of tweede-trimester abortus. Wanneer de vrouw later start dient men de vrouw te adviseren gedurende de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremethode te gebruiken. Wanneer echter reeds gemeenschap heeft plaatsgevonden, dient zwangerschap te worden uitgesloten voordat daadwerkelijk wordt gestart met het gebruik van de COC of moet de vrouw wachten tot haar eerste menstruele periode.
Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Omgaan met gemiste tabletten
Wanneer de gebruikster **minder dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, is de anticonceptieve bescherming niet verminderd. De vrouw dient de tablet in te nemen zodra zij eraan denkt en de resterende tabletten dienen op de gebruikelijke tijd te worden ingenomen.
Wanneer de gebruikster **meer dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, kan de anticonceptieve bescherming verminderd zijn. Het omgaan met gemiste tabletten kan worden begeleid door middel van de volgende twee basisregels:

1. men mag nooit langer dan 7 dagen stoppen met de tabletten
2. om voldoende onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as te krijgen dienen de tabletten gedurende 7 dagen achter elkaar ingenomen te worden.

Dienovereenkomstig kan het volgende advies in de dagelijkse praktijk worden gegeven:

- **Dag 1-7**

De gebruikster dient de laatste gemiste tablet in te nemen zodra ze eraan denkt, ook als dit betekent dat zij 2 tabletten tegelijk moet innemen. Ze gaat dan verder met het innemen van de tabletten op de voor haar gebruikelijke tijd. Daarnaast dient gedurende de volgende 7 dagen een aanvullende barrièremethode zoals een condoom te worden toegepast. Wanneer gedurende de voorgaande 7 dagen geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden dient men rekening te houden met een mogelijke zwangerschap. Hoe meer tabletten er zijn gemist en hoe dichter zij bij de tabletvrije periode zitten, hoe hoger het risico op een zwangerschap is.

- **Dag 8-14**

De gebruikster dient de laatste gemiste tablet in te nemen zodra ze eraan denkt, ook als dit betekent dat zij 2 tabletten tegelijk moet innemen. Ze gaat dan verder met het innemen van de tabletten op de voor haar gebruikelijke tijd. Op voorwaarde dat de vrouw haar tabletten gedurende de 7 dagen vóór de

eerste gemiste tablet correct heeft ingenomen, hoeven er geen extra anticonceptie-voorzorgsmaatregelen te worden genomen. Wanneer zij echter meer dan 1 tablet heeft gemist, dient men de vrouw te adviseren gedurende 7 dagen aanvullende voorzorgsmaatregelen te nemen.

- **Dag 15-21**

Er dreigt door de naderende 7-daagse tabletvrije periode een risico van verminderde betrouwbaarheid. Door het schema voor het innemen van de tabletten kan verminderde anticonceptieve bescherming echter nog steeds worden voorkomen. Door zich te houden aan een van de volgende twee opties is het daarom niet nodig aanvullende anticonceptievoorzorgsmaatregelen te nemen, op voorwaarde dat de vrouw alle tabletten gedurende de 7 dagen vóór de gemiste tablet correct heeft ingenomen. Wanneer dit niet het geval is, dient zij de eerste van deze twee opties te volgen en gedurende de volgende 7 dagen bovendien extra voorzorgen te gebruiken.

1. De gebruikster dient de laatste gemiste tablet in te nemen zodra zij eraan denkt, ook als dit betekent dat zij 2 tabletten tegelijk moet innemen. Zij gaat dan verder met het innemen van de tabletten op de voor haar gebruikelijke tijd tot de tabletten uit de blisterverpakking allemaal zijn opgebruikt. Er moet meteen worden begonnen met de volgende blisterverpakking, dat wil zeggen dat er geen tabletvrije week tussen de twee blisterverpakkingen mag worden gelaten. Het is niet waarschijnlijk dat de gebruikster vóór het einde van de tweede blisterverpakking een onttrekkingsbloeding krijgt, maar zij kan wat spotting of een doorbraakbloeding ondervinden op dagen waarop zij tabletten inneemt.
2. Men kan de vrouw ook adviseren te stoppen met het innemen van tabletten uit de huidige blisterverpakking. Zij dient dan een tabletvrije periode tot 7 dagen te nemen, inclusief de dagen waarop ze tabletten heeft gemist en vervolgens door te gaan met de volgende blisterverpakking.

Wanneer de vrouw een aantal tabletten vergeet in te nemen en vervolgens geen onttrekkingsbloeding krijgt in de tabletvrije periode, dient men te denken aan de mogelijkheid van zwangerschap.

Hoe wordt een onttrekkingsbloeding uitgesteld

Om een menstruatie uit te stellen dient de vrouw door te gaan met een volgende blisterverpakking van dit middel zonder de tabletvrije periode te nemen. De verlenging kan zo lang worden voortgezet als men wil tot het einde van de tabletten in de tweede verpakking**.** Gedurende de verlenging kan de vrouw doorbraakbloeding of spotting ondervinden. Regelmatige inname van dit middel wordt vervolgens hervat na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen.
Om haar menstruaties te verschuiven naar een andere dag van de week dan waaraan de vrouw gewend is met het huidige schema, kan men haar adviseren haar komende tabletvrije periode met zoveel dagen te verkorten als zij wil. Hoe korter het interval, hoe hoger het risico dat zij geen onttrekkingsbloeding heeft en doorbraakbloeding en spotting zal ondervinden tijdens de volgende verpakking (net als wanneer een menstruatie wordt uitgesteld).

Advies in geval van maagdarmstoornissen

In geval van ernstige maagdarmstoornissen (bijv. braken of diarree) is absorptie mogelijk niet volledig en dienen aanvullende anticonceptiemaatregelen te worden genomen. Wanneer binnen 3-4 uur na het innemen van de tablet wordt gebraakt, dient zo snel mogelijk een nieuwe (vervangende) tablet te worden ingenomen. De nieuwe tablet dient indien mogelijk binnen 12 uur na de gebruikelijke tijd van innemen van de tablet te worden ingenomen. Wanneer er meer dan 12 uur verstreken is, geldt het advies voor de gemiste tabletten dat in rubriek 4.2 “Omgaan met gemiste tabletten” is gegeven. Wanneer de vrouw haar gebruikelijke schema van innemen niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere blisterverpakking nemen.

Ouderen

Gebruik van dit middel is niet geïndiceerd bij postmenopauzale vrouwen.

Kinderen

Gebruik van dit middel is niet geïndiceerd vóór de menarche.

4.3 Contra-indicaties

- 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 (zie rubriek 4.4)
  - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
  - Een hoog risico van veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
  - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
  - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack (TIA))
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans)
  - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
  - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
    - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
    - ernstige hypertensie
    - ernstige dislipoproteïnemie
- Aanwezigheid van of een voorgeschiedenis van ernstige leverziekte zolang de leverfunctiewaarden niet zijn teruggekeerd tot normaal
- Aanwezigheid of een voorgeschiedenis van levertumoren (benigne of maligne)
- Bekende of vermoedelijke door geslachtssteroïden beïnvloede maligne tumoren (bijv. van de geslachtsorganen of de borsten)
- Endometrium hyperplasie
- Ongediagnosticeerde vaginale bloeding
- Cholestatische geelzucht tijdens zwangerschap of geelzucht bij eerder pilgebruik
- Valvulaire hartziekte met complicaties
- Pancreatitis of een voorgeschiedenis daarvan, indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

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

Als een van deze aandoeningen zich voor het eerst voordoet tijdens het gebruik van dit middel, moet het gebruik van de tabletten onmiddellijk worden stopgezet.

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 dit middel 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 dit middel moet worden gestaakt.

Medisch onderzoek/consultatie
Voordat met dit middel wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4).

Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van dit middel 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.

Stoornissen in de bloedsomloop

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico van veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat (inclusief dit middel) of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. De beslissing om dit middel te gebruiken mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met dit middel, 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).

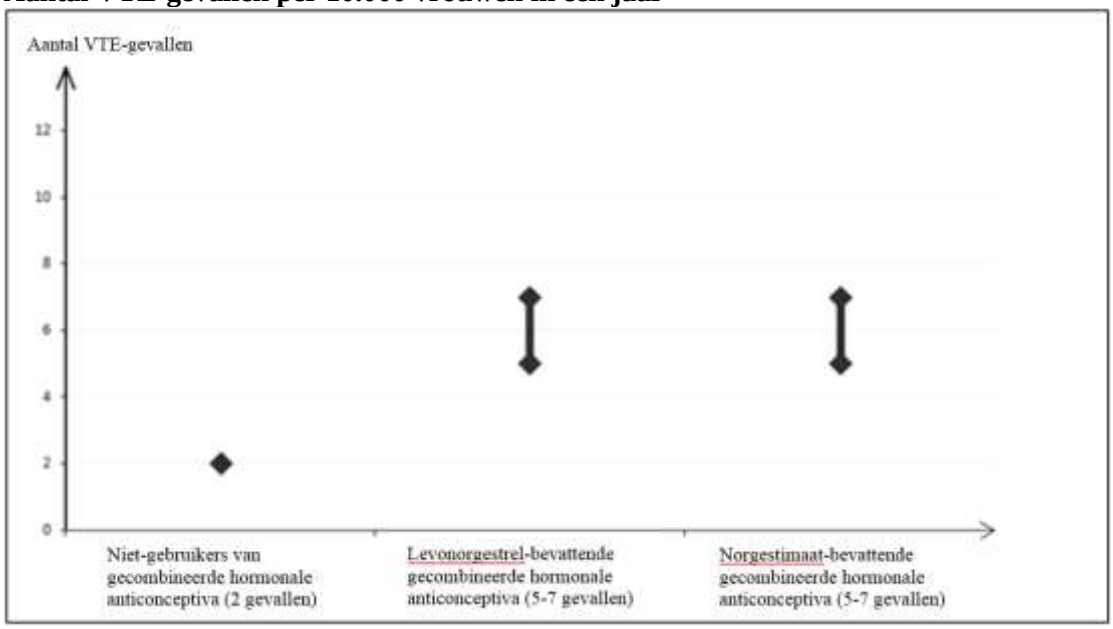
Naar schatting zullen van de 10.000 vrouwen die een CHC gebruiken die levonorgestrel bevat, ongeveer 6 vrouwen over een jaar een VTE ontwikkelen.

Huidige gegevens duiden erop dat het risico op VTE bij gebruik van norgestimaat-bevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva vergelijkbaar is met het risico bij gebruik van levonorgestrel-bevattende CHC’s.

Dit aantal VTE's per jaar is 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



Zeer zelden is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een CHC, 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).

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

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	**Toelichting**
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren.	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de 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 dit middel niet vooraf is gestaakt.

Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte.
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar.

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

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

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

- De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):
- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen;
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.
- De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):
- plotseling ontstaan van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoë (bloedspuwing);
- scherpe pijn op de borst;
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

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

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

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

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

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

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

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	**Toelichting**
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m^2)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren.
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

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

- De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):
- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen;
- plotselinge moeite met zien in één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- verminderd bewustzijn, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

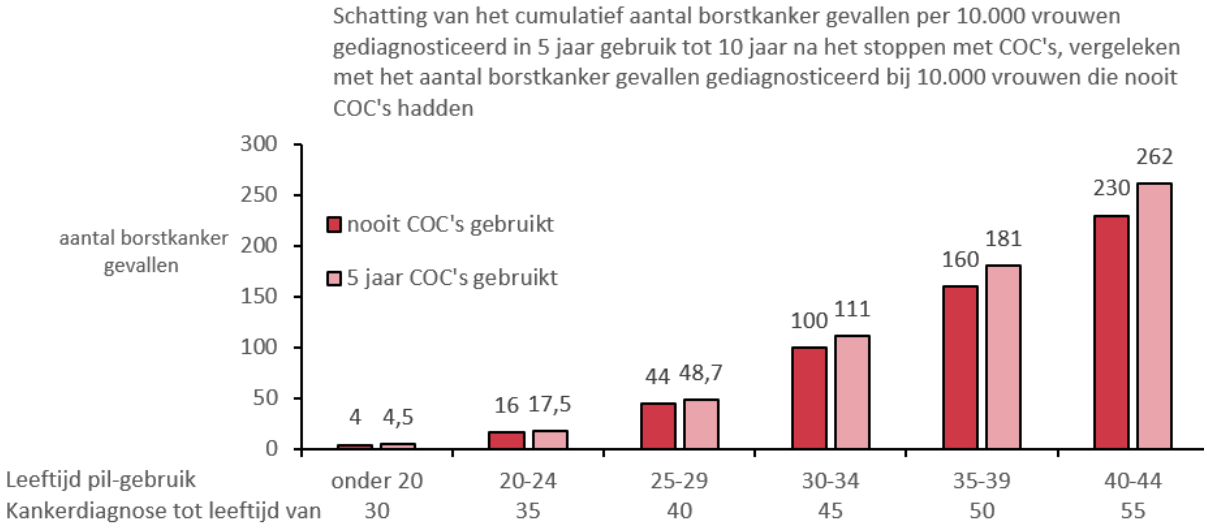
Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.

- De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):
- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, indigestie of naar adem snakken;
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

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

Borstkanker
Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft laten zien dat bij vrouwen die een COC gebruiken, een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnostiseerd (RR = 1,24). Het waargenomen patroon van verhoogd risico kan te wijten zijn aan een vroegere diagnose van borstkanker bij COC-gebruikers, de biologische effecten van COC's of een combinatie van beide. De extra gevallen van borstkanker die worden gediagnosticeerd bij huidige gebruikers van COC's of bij vrouwen die COC's in de afgelopen 10 jaar hebben gebruikt, zijn waarschijnlijk vaker gelokaliseerd in de borst dan die bij vrouwen die nooit COC's hebben gebruikt.
Borstkanker is zeldzaam bij vrouwen jonger dan 40 jaar, ongeacht of zij COC's gebruiken. Hoewel dit achtergrondrisico toeneemt met de leeftijd, is het extra aantal diagnoses van borstkanker bij vrouwen die een COC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein in verhouding ten opzichte van het totale risico op borstkanker (zie staafdiagram).
De belangrijkste risicofactor voor borstkanker bij COC-gebruikers is de leeftijd waarop vrouwen stoppen met het COC; hoe hoger de leeftijd bij het stoppen, hoe meer borstkanker wordt gediagnosticeerd. De gebruiksduur is minder belangrijk en het extra risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na stopzetting van het gebruik van COC, zodat er na 10 jaar geen extra risico meer lijkt te zijn.

De mogelijke toename van het risico op borstkanker moet worden besproken met de gebruiker en worden afgewogen tegen de voordelen van COC's, rekening houdend met het bewijs dat ze een substantiële bescherming bieden tegen het risico op het ontwikkelen van bepaalde andere vormen van kanker (bijvoorbeeld eierstokkanker en endometriumkanker).



Baarmoederhalskanker
In sommige epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico op baarmoederhalskanker gemeld bij lange-termijn gebruikers van COC's (> 5 jaar), maar er blijft controverse bestaan over de mate waarin deze bevinding kan worden toegeschreven aan de verstorende effecten van seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Andere tumoren
Met het gebruik van de hoger gedoseerde COC's (50 µg ethinylestradiol) is het risico op endometrium- en eierstokkanker verminderd. Of dit ook geldt voor lager gedoseerde COC's moet nog worden bevestigd.

Onregelmatig bloedverlies
Bij alle COC's kan onregelmatig bloedverlies (spotting, doorbraakbloeding en/of uitblijven van de onttrekkingsbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste drie maanden van het gebruik.

Als het onregelmatige bloedverlies langer aanhoudt dan drie cycli of optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet rekening gehouden worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een gynecologische afwijking of een zwangerschap uit te sluiten.

Bij sommige vrouwen kan het voorkomen dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de tabletvrije periode. Als het COC volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 is ingenomen is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het COC echter niet volgens deze 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 COC wordt voortgezet.

Andere aandoeningen
- Vrouwen met hypertriglyceridemie, of met een positieve familiegeschiedenis daarvan, kunnen bij het gebruik van COC's een verhoogd risico hebben op pancreatitis.
- Hoewel er lichte verhogingen in bloeddruk zijn gemeld bij veel vrouwen die COC's gebruiken, zijn klinische relevante verhogingen zeldzaam. Alleen in deze zeldzame gevallen is het onmiddellijk stoppen met de COC gerechtvaardigd. Wanneer, tijdens het gebruik van een COC bij reeds bestaande hypertensie, constant hoge bloeddrukwaarden of een significante verhoging van de bloeddruk niet adequaat reageren op antihypertensieve behandeling, moet de COC worden gestaakt. Wanneer dit passend wordt geacht kan het gebruik van COC's worden hervat wanneer normaalwaarden kunnen worden bereikt met antihypertensieve therapie.
- Van de volgende aandoeningen is gemeld dat ze optreden of verslechteren bij zowel zwangerschap als het gebruik van COC's, maar het bewijs voor een verband met COC-gebruik is niet eenduidig: geelzucht en/of pruritus in verband met cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematodes; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; gehoorverlies in verband met otosclerose.
- Bij vrouwen met erfelijk of verworven angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen mogelijk symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren.
- Acute of chronische leverinsufficiëntie kan het stoppen van het gebruik van COC's noodzakelijk maken totdat leverfunctiemarkers terugkeren tot normaal. Terugkerende cholestatische geelzucht en/of cholestase-gerelateerde pruritus die voorheen optrad tijdens de zwangerschap of tijdens eerder gebruik van geslachtssteroïden vereist het stoppen van COC's.
- Hoewel COC's een effect kunnen hebben op perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs voor een noodzaak om het therapeutische regime te veranderen bij diabetici die COC's in lage dosering gebruikten (die < 0,05 mg ethinylestradiol bevatten). Vrouwen met diabetes dienen echter zorgvuldig geobserveerd te worden, met name in de eerste fase van gebruik van COC's.
- Verergering van endogene depressie, van epilepsie, van de ziekte van Crohn en van colitis ulcerosa is gerapporteerd tijdens het gebruik van COC's.

- Van tijd tot tijd kan een chloasma optreden, met name bij vrouwen met een chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een aanleg voor chloasma dienen blootstelling aan de zon of ultraviolette straling tijdens het gebruik van COC's te vermijden.

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.

Hulpstoffen
De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: De voorschrijfinformatie van geneesmiddelen die gelijktijdig gebruikt worden dient geraadpleegd te worden voor het identificeren van mogelijke interacties.

• Effecten van andere geneesmiddelen op Norgestimaat/Ethinylestradiol Xiromed

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren, wat een verhoogde klaring van geslachtshormonen kan veroorzaken en wat kan leiden tot doorbraakbloeding en/of falen van de anticonceptiva.

Aanpak
Enzyminductie kan al na enkele dagen behandeling worden waargenomen. Maximale enzyminductie wordt over het algemeen binnen enkele weken gezien. Na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel kan de enzyminductie gedurende ongeveer 4 weken aanhouden.

Kortetermijnbehandeling
Vrouwen die een behandeling ondergaan met enzyminducerende geneesmiddelen dienen naast het COC tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode te gebruiken. De barrièremethode dient te worden gebruikt gedurende de hele periode van concomiterende behandeling met het geneesmiddel en gedurende 28 dagen nadat daarmee is gestopt. Als de behandeling met het geneesmiddel voortduurt nadat alle tabletten in de COC-blisterverpakking zijn ingenomen, moet er meteen met een nieuwe blisterverpakking worden gestart zonder de gebruikelijke tabletvrije periode.

Langetermijnbehandeling
Bij vrouwen met een langdurige behandeling met leverenzyminducerende werkzame stoffen, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale, anticonceptiemethode aanbevolen.

De volgende interacties werden gemeld in de literatuur.

Stoffen die de klaring van COC's verhogen (verminderde werkzaamheid van COC's door enzyminductie), bv.:
Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en hiv-medicatie ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (hypericum perforatum) bevatten.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van COC's:
Indien ze gelijktijdig met COC's worden toegediend, kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, met inbegrip van combinaties met HCV-remmers, de plasmaconcentraties van oestrogeen of progestageen verhogen of verlagen. Het netto effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom dient de voorschrijfinformatie van hiv-/HCV-medicatie die gelijktijdig gebruikt wordt te worden geraadpleegd om interacties en alle relevante aanbevelingen te identificeren. In geval van twijfel dienen vrouwen die een behandeling krijgen met proteaseremmers of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors een aanvullende barrièremethode voor anticonceptie te gebruiken.

Stoffen die de klaring van COC's verlagen (verhoogde plasma hormoonconcentraties door enzymremming):
De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is onbekend.
Gelijktijdig gebruik van sterke CYP4A4-remmers kan de plasmaconcentraties van het oestrogeen, progestageen of van beide verhogen.
Er is aangetoond dat een etoricoxibdosering van 60-120 mg/dag de plasmaconcentratie van ethinylestradiol 1,4 tot 1,6 keer verhoogt bij gelijktijdig gebruik van een COC met 0,035 mg ethinylestradiol.

- Effect van Norgestimaat/Ethinylestradiol Xiromed op andere geneesmiddelen

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

Klinische gegevens suggereren dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt, wat leidt tot een zwakke (bijv. theofylline) of matige (bijv. tizanidine) toename in hun plasma.

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 Norgestimaat/Ethinylestradiol Xiromed op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiemiddelen wordt gestart. Norgestimaat/ Ethinylestradiol Xiromed kan 2 weken na afloop van de behandeling met deze combinatiemiddelen worden hervat.

Laboratoriumtests

Het gebruik van anticonceptiesteroïden kan de resultaten van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie; plasmaspiegels van (drager)proteïnen zoals corticosteroïdenbindende globuline en lipide/lipoproteïnefracties, parameters van koolhydraatmetabolisme en parameters van coagulatie en fibrinolyse. Veranderingen blijven over het algemeen binnen het laboratoriumnormaalbereik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Wanneer zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Norgestimaat/Ethinylestradiol Xiromed, dient verdere inname onmiddellijk gestaakt te worden. De meeste epidemiologische onderzoeken hebben echter aangetoond dat er noch een verhoogd risico is op geboorteafwijkingen bij kinderen van wie de moeder ethinylestradiol-bevattende COC's gebruikte in de periode voorafgaand aan de zwangerschap,

noch een toegenomen risico op teratogene afwijkingen wanneer ethinylestradiol-bevattende COC's onbedoeld werden ingenomen tijdens de zwangerschap.

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

Borstvoeding
De borstvoeding kan worden beïnvloed door COC's omdat zij de hoeveelheid borstvoeding kunnen verminderen en de samenstelling van borstvoeding kunnen veranderen. Het gebruik van COC's dient daarom over het algemeen niet te worden aanbevolen tot de moeder die borstvoeding geeft is gestopt met het geven van borstvoeding aan haar kind. Kleine hoeveelheden van de anticonceptiesteroïden en/of hun metabolieten kunnen met de melk worden uitgescheiden tijdens gebruik van COC's. Deze hoeveelheden kunnen een effect hebben op het kind.

Vruchtbaarheid
Norgestimaat/Ethinylestradiol Xiromed is geïndiceerd voor het voorkomen van zwangerschap. Voor informatie over het terugkeren van fertiliteit, zie rubriek 5.1.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij gebruiksters van CHC's is geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen opgemerkt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Een verhoogd risico op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, voorbijgaande ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie is waargenomen bij vrouwen die CHC's gebruiken. Deze worden meer gedetailleerd besproken in rubriek 4.4.

De onderstaande tabel geeft alle bijwerkingen weer die zijn gemeld met het gebruik van dit middel in klinische onderzoeken of uit postmarketingervaringen met norgestimaat en ethinylestradioltabletten.

De weergegeven frequentiecategorieën gebruiken de volgende conventie: Zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1.000 tot <1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ Orgaan klasse	**Bijwerkingen/ Frequentiecategorie**				
	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend**
Infecties en parasitaire aandoeningen		Urineweg-infectie, vaginale infectie			
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Cervicale dysplasie	Borstcyste	Leveradenoom borstkanker, benigne borst neoplasmata, focale nodulaire hyperplasie,

Systeem/ Orgaan klasse	Bijwerkingen/ Frequentiecategorie				
	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend**
					fibroadenoom in de borst
Immuun-systeem-aandoeningen		Overgevoelig-heid			Verergering van symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Vochtretentie	Verandering in eetlust, verandering in lichaamsgewicht (verhoging of verlaging)		Dyslipidemie
Psychische stoornissen		Stemmings-verandering, depressie, zenuwachtig-heid, slapeloosheid	Angst, veranderingen in libido		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Migraine, duizeligheid	Syncope, paresthesie		Cerebro-vasculaire accidenten (CVA), convulsies
Oog-aandoeningen			Zichtstoornissen, droge ogen		Intolerantie voor contactlenzen, retinale vasculaire trombose*
Evenwichts-orgaan- en oor-aandoeningen				Vertigo	
Hart-aandoeningen			Palpitaties	Tachycardie	Myocardinfarct
Bloedvat-aandoeningen			Trombose, hypertensie, opvliegers	Veneuze trombo-embolie, arteriële trombo-embolie	Diepe veneuze trombose*, veneuze trombose**
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu		Longembolie*
Maagdarm-stelsel-aandoeningen	Gastro-intestinale stoornissen, braken,	Gastro-intestinale pijn, abdominale		Pancreatitis	

Systeem/ Orgaan klasse	Bijwerkingen/ Frequentiecategorie				
	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend**
	diarree, misselijkheid	krampen, opgeblazen gevoel, obstipatie, winderigheid			
Lever- en gal-aandoeningen				Hepatitis	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Acne, rash	Alopecia, hirsutisme, urticaria, pruritus, erytheem, huidverkleuring	Hyperhydrose, gevoeligheid voor licht,	Angio-oedeem, erythema nodosum, nachtelijk transpireren
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierspasmen, pijn in de extremiteiten, rugpijn	Myalgie		
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen	Dysmenorroe, metrorragie, abnormale onttrekkings-bloeding	Amenorroe, genitale afscheiding, pijnlijke borsten	Borstsecretie, borstvergroting, ovariumcyste, vulvovaginale droogte	Vaginale afscheiding	Verminderde borstvoeding
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen		Pijn in de borstkas, oedeem, asthenische aandoeningen			
Onderzoeken		Gewichts-toename	Gewichts-afname		

* Niet gezien in klinische onderzoeken, daarom kan de frequentie niet worden geschat. Zie rubriek 4.4 voor frequentie op basis van standaard rapportagepercentages voor vergelijkbare gecombineerde hormonale anticonceptiva.
** De gebundelde termen voor veneuze trombose omvatten Budd Chiari-syndroom en levervenetrombose.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.
De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij vrouwen die CHC's gebruiken en die zijn besproken in rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik":
- Veneuze trombo-embolie;
- Arteriële trombo-embolie;
- Hypertensie;
- Levertumoren;
- Optreden of verslechtering van aandoeningen waarbij geen eenduidig verband is met het gebruik van CHC's: De ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, uterusmyomen, porfyrie, systemische lupus erythematodes, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom, cholestatische geelzucht;
- Chloasma;

- Bij acute of chronische leverinsufficiëntie kan het stoppen met het gebruik van CHC's noodzakelijk zijn totdat leverfunctiemarkers terugkeren tot normaal;

De frequentie van diagnose van borstkanker is heel licht toegenomen bij gebruiksters van CHC's. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de leeftijd van 40 jaar is het aantal extra diagnoses gering in vergelijking met het totale risico op borstkanker. Het oorzakelijk verband met het gebruik van COC's is onbekend. Voor verdere informatie, zie rubrieken 4.3 en 4.4.

Interacties
Doorbraakbloeding en/of falende anticonceptie kunnen een gevolg zijn van interacties van andere geneesmiddelen (enzyminduceerders) met orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

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

4.9 Overdosering
Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke gevolgen van inname van een overdosis anticonceptiva. Overdosering zou mogelijk misselijkheid, braken en vaginale bloeding kunnen veroorzaken. Er bestaat geen antidotum en verdere behandeling is alleen symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hormonale anticonceptiva voor systemisch gebruik, progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties, ATC-code: G03AA11.

Het anticonceptie-effect van Norgestimaat/Ethinylestradiol Xiromed is gebaseerd op de interactie van diverse factoren, waarbij de ovulatieremming en de veranderingen in het endometrium als de belangrijkste worden beschouwd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Norgestimaat
Absorptie
Norgestimaat wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. Na eenmalige of meervoudige (drie cycli) toediening van dit middel blijven serumconcentraties van norgestimaat onder de kwantificatielimiet van de assay (0,1 ng / ml). Metabolieten van norgestimaat, norelgestromin en norgestrel, worden gevonden in meetbare concentraties in de circulatie en bereiken ongeveer 1,5 uur na toediening maximale serumwaarden. Stijging van C_{max} en AUC voor norelgestromin zijn evenredig met de dosis na toediening van 0,180 tot 0,250 mg norgestimaat.

Distributie
De twee belangrijkste metabolieten, norelgestromin en norgestrel zijn sterk gebonden (>97%) aan serumeiwitten. Norelgestromin is gebonden aan albumine maar niet aan sekshormoonbindend globuline (SHBG), terwijl norgestrel vooral is gebonden aan SHBG en minder aan albumine.

Studies hebben aangetoond dat het gebrek aan binding van norelgestromin aan SHBG uniek is in vergelijking met andere progestagenen in orale anticonceptiva en dat het een belangrijke rol speelt bij het verbeteren van de biologische activiteit. Daarentegen is norgestrel, gevormd uit norgestimate, grotendeels gebonden aan SHBG, wat de biologische activiteit ervan beperkt.

Biotransformatie
Norgestimaat wordt snel gemetaboliseerd door first-pass (darmen en/of lever) mechanismen tot norelgestromin (piekserumconcentraties worden binnen 2 uur waargenomen) en norgestrel. Dit zijn beiden farmacologisch actieve progestagenen.

Eliminatie
Zowel norelgestromin als norgestrel worden vervolgens gemetaboliseerd en hun metabolieten worden geëlimineerd via renale en fecale routes. De eliminatiehalfwaardetijd bij steady-state was 24,9 uur voor norelgestromin en 45 uur voor norgestrel. Na toediening van ^{14}C-norgestimaat werd 47% van de toegediende radioactiviteit geëlimineerd in de urine en 37% in de feces.

Steady-state farmacokinetiek
Na toediening van 0,250 mg norgestimaat/0,035 mg ethinylestradiol was de gemiddelde $AUC_{0\text{-}24\ uur}$ bij steady-state, gebaseerd op niet-SHBG-gebonden serumspiegels, 18,1 uur·ng/ml voor norelgestromin en 3,64 uur·ng/ml voor norgestrel. De AUC voor norgestrel na toediening van 0,250 mg norgestimaat/0,035 mg ethinylestradiol komt overeen met de blootstelling na een dosis levonorgestrel van ongeveer 30 microgram in combinatie met ethinylestradiol.

Ethinylestradiol
Absorptie
Ethinylestradiol wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. Serumconcentraties van ethinylestradiol zijn meetbaar binnen een half uur na toediening en binnen 1-2 uur worden maximale concentraties bereikt.

Distributie
Ethinylestradiol wordt sterk gebonden aan serumalbumine.

Biotransformatie
Ethinylestradiol wordt gemetaboliseerd in verschillende gehydroxyleerde metabolieten en hun glucuronide- of sulfaatconjugaten.

Eliminatie
Ethinylestradiol wordt vervolgens gemetaboliseerd en de metabolieten worden geëlimineerd via renale en fecale routes. De eliminatiehalfwaardetijd voor ethinylestradiol bij steady-state was 10 tot 15 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen indien dit middel wordt gebruikt volgens de doseringsinstructies. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Indigokarmijn (E 132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 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 <en andere instructies>

Dozen met 1 of 3 PVC/PVDC/Al-blisterverpakkingen met elk 21 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

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

RVG 121703

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 maart 2019
Datum van laatste verlenging: 20 december 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 23 juni 2023