SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Microgynon 20, 100 microgram/20 microgram omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke omhulde tablet bevat 100 microgram levonorgestrel en 20 microgram ethinylestradiol.

Hulpstoffen met bekend effect: lactose 35 mg, sucrose 19 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten

Witte, ronde, convexe, omhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Microgynon 20 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 bij Microgynon 20 zich verhoudt tot het risico bij andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Dosering

Hoe wordt Microgynon 20 ingenomen

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zonodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de strip staat aangegeven. Gedurende 21 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. Elke volgende strip wordt gestart na een tabletvrij interval van 7 dagen. Tijdens dit interval treedt doorgaans een onttrekkingsbloeding op. Deze bloeding begint meestal op de tweede of derde dag na de laatste tablet en is mogelijk niet voorbij voordat met de volgende strip wordt begonnen.

Hoe te beginnen met Microgynon 20?

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

De eerste tablet dient op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw te worden ingenomen (d.i. op de eerste dag van de menstruatie).
Het is ook mogelijk om op de tweede tot vijfde dag te beginnen maar in dat geval wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van de eerste cyclus aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- *Overschakelen van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (combinatie-OAC, vaginale anticonceptiering of anticonceptiepleister)*

De vrouw dient bij voorkeur te beginnen met Microgynon 20 op de dag na inname van de laatste hormoonbevattende tablet van het voorafgaande combinatie-OAC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode (of de laatste hormoonvrije tablet) van het voorafgaande hormonale anticonceptivum. Wanneer een vaginale anticonceptiering of een anticonceptiepleister is gebruikt, dient de vrouw met het gebruik van Microgynon 20 te beginnen bij voorkeur op de dag van verwijdering, maar niet later dan op de dag waarop een nieuwe ring zou moeten worden ingebracht of een nieuwe pleister geplakt zou moeten worden.

- *Overschakelen van alleen een progestageenmethode (orale tablet, injectiepreparaat, implantaat) of intra-uterien systeem (IUS)*

De vrouw mag overschakelen naar Microgynon 20 van een minipil 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 geadviseerd worden om tijdens de eerste 7 dagen van de tablet-inname aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- *Na een abortus in het eerste trimester*

De vrouw mag direct beginnen. In dit geval hoeft ze geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te nemen.

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

Voor borstvoeding, zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding.
Aangeraden wordt tussen de 21e en 28e dag na de bevalling of na een abortus in het tweede trimester te starten.
Wanneer later wordt gestart, dan dient tijdens de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremiddel gebruikt te worden. Als inmiddels echter geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met het combinatie-OAC begint.

Wat te doen na het vergeten van tabletten?

Microgynon 20 bevat een zeer lage dosis van beide hormonen. Als gevolg daarvan is de marge van de anticonceptieve werkzaamheid klein, als een tablet vergeten is. 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. Bij het beleid kunnen de volgende twee basisregels als leidraad dienen:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 achtereenvolgende dagen onderbroken worden.

2. Tabletten moeten 7 dagen zonder onderbreking worden ingenomen om de hypofyse-ovariumas voldoende te onderdrukken.

Dienovereenkomstig kunnen in de praktijk de volgende adviezen worden gegeven:
Week 1
De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Aanvullend dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen na het vergeten een barrièremiddel, zoals bijvoorbeeld een condoom, te worden gebruikt. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de 7 dagen vóór het vergeten van de tabletten dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. De kans op zwangerschap wordt groter naarmate er meer tabletten zijn vergeten en deze tabletten korter na het tabletvrije interval zijn vergeten.

Week 2
De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Als de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de éérste vergeten tablet correct heeft ingenomen, is geen aanvullende anticonceptie nodig. Als de vrouw echter meer dan 1 tablet is vergeten, moet haar aangeraden worden om gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

Week 3
Vanwege de naderende 7-daagse tabletvrije periode dreigt het gevaar van verminderde betrouwbaarheid. Door het aanpassen van het tabletinnameschema kan echter worden voorkomen dat de contraceptieve betrouwbaarheid daadwerkelijk vermindert. Bij het opvolgen van één van de volgende twee adviezen is dan ook geen aanvullende anticonceptie nodig, mits de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet allemaal correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet zij het eerste van de hierna gegeven adviezen volgen en bovendien gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel gebruiken.

1. De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Zodra zij klaar is met de huidige strip moet ze doorgaan met de volgende strip, m.a.w. er mag geen onderbreking zijn tussen de strips. De vrouw heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot aan het einde van de tweede strip maar er kan wel spotting of doorbraakbloeding optreden tijdens de innamedagen van deze strip.

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

Als een vrouw tabletten heeft vergeten en vervolgens geen onttrekkingsbloeding krijgt in de eerstvolgende normale tabletvrije periode dan moet rekening worden gehouden met een eventuele zwangerschap.

Advies in het geval van gastro-intestinale stoornissen

In het geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen, kan de absorptie gestoord zijn en dienen aanvullende anticonceptiemiddelen te worden gebruikt.

Als braken of ernstige diarree optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een tablet, geldt voor de vrouw het advies voor het vergeten van tabletten. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere strip nemen.

Hoe kan een onttrekkingsbloeding verplaatst worden naar een andere dag of worden uitgesteld

Om een maandelijkse bloeding een keer uit te stellen dient de vrouw zonder een tabletvrije periode door te gaan met de volgende Microgynon 20-strip. De maandelijkse bloeding kan zolang als gewenst is worden uitgesteld, maar niet langer dan tot het einde van de tweede strip. Tijdens de verlenging kan de vrouw doorbraakbloeding of spotting krijgen. Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen wordt de reguliere inname van Microgynon 20 hervat.

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

Additionele informatie over speciale populaties

Kinderen en adolescenten

Microgynon 20 is alleen geïndiceerd na de menarche.

Oudere patiënten

Niet van toepassing. Microgynon 20 is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Microgynon 20 is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leveraandoeningen (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek verricht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De beschikbare data geven geen aanleiding tot een verandering van behandeling voor deze patiëntengroep.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als één van deze situaties voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een gecombineerde hormonale anticonceptivum 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 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 dyslipoproteïnemie

- Manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoeningen 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 borsten), of het vermoeden daarvan
- Vaginale bloedingen waarvan de diagnose niet is gesteld
- Amenorroe waarvan de oorzaak onbekend is
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Microgynon 20 is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Microgynon 20 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 Microgynon 20 moet worden gestaakt.

- *Circulatiestoornissen*

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. **De beslissing om Microgynon 20 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 Microgynon 20, 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.**

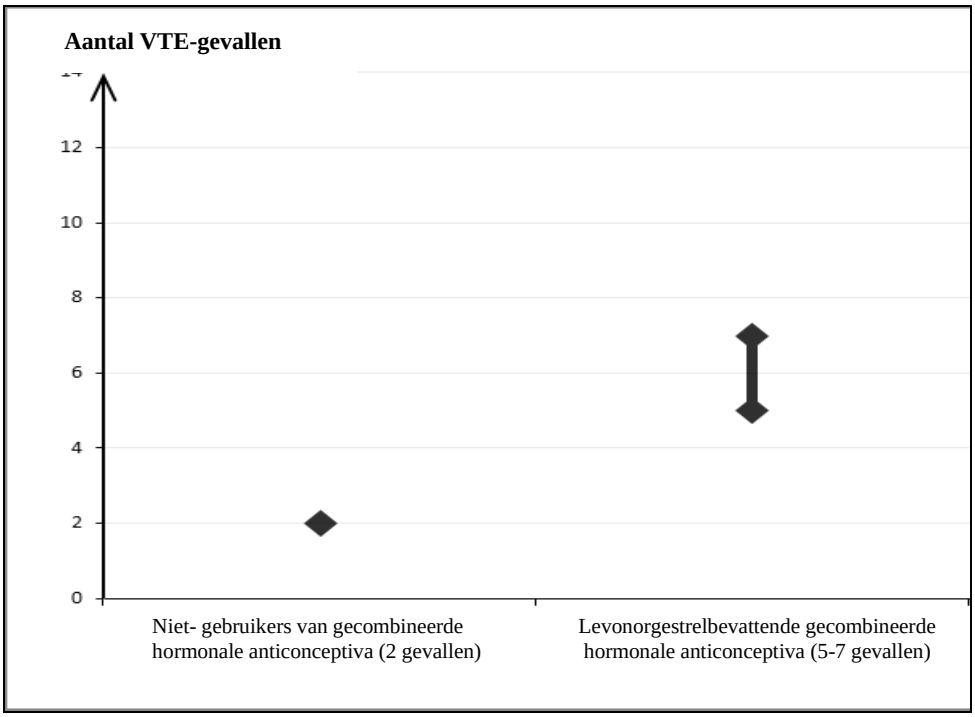
Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie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

Naar schatting zullen ongeveer 6[1] van de 10.000 vrouwen die een levonorgestrelbevattend gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen.

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



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.

<u>Risicofactoren voor VTE</u>

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).

Microgynon 20 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

[1] 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

mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	**Toelichting**
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren.	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pil te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Microgynon 20 niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar

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

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

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

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

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

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

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

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

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

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transient ischaemic attack], 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). Microgynon 20 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

Risicofactor	**Toelichting**
	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, dyslipoproteïnemie 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 transient ischaemic attack (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.

Er moet worden gestart met een andere, geschikte anticonceptiemethode wegens de teratogeniciteit van therapie met anticoagulantia (coumarinederivaten).

- *Tumoren*

In enkele epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico van cervixcarcinoom bij vrouwen die lange tijd een combinatie-OAC gebruiken (>5 jaar) gemeld, maar er blijft onduidelijkheid bestaan over de mate waarin dit gegeven is toe te schrijven aan de verstorende 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 combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd. Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die een combinatie-OAC 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 risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een combinatie-OAC, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide. Overigens is er een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn in gebruiksters van combinatie-OAC'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 combinatie-OAC's gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding.

- *Andere aandoeningen*

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

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

Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van combinatie-OAC, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband

bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: geelzucht en/of pruritus in verband met cholestase, galstenen, porfyrie, systemische lupus erythematosus (SLE), het hemolytisch uremisch syndroom, chorea van Sydenham, herpes gestationis en aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

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

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

Hoewel combinatie-OAC'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 in diabetespatiënten die een laaggedoseerd combinatie-OAC gebruiken (< 0,05 mg ethinylestradiol). Echter, vrouwen met diabetes moeten met name in het begin van het OAC-gebruik onder zorgvuldige controle blijven.

Er is tijdens gebruik van combinatie-OAC’s melding gemaakt van een verslechtering van endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en van 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 chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze een combinatie-OAC gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat 35 mg lactose en 19 mg sucrose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, sucrase-isomaltase intolerantie, galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucosegalactose malabsorptie die een glucosevrij of lactosevrij dieet volgen, dienen rekening te houden met deze hoeveelheid.

Medisch onderzoek/controle

Voordat met Microgynon 20 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 er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Microgynon 20, ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

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

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

Verminderde betrouwbaarheid

De betrouwbaarheid van combinatie-OAC's kan verminderd zijn bij het vergeten van tabletten, braken of ernstige diarree of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen.

Verminderde cycluscontrole

Bij alle combinatie-OAC's kan onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Daarom is een beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.
Bij meer dan 50% van de gebruiksters van Microgynon 20 werd tijdens de eerste 6 maanden van gebruik enig bloedverlies (spotting en/of doorbraakbloeding) gerapporteerd.

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

Bij sommige vrouwen kan het voorkomen dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de tabletvrije periode. Als het combinatie-OAC volgens de aanwijzingen in paragraaf 4.2 is ingenomen, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het combinatie-OAC 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 combinatie-OAC wordt voortgezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Effecten van andere geneesmiddelen op Microgynon 20

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die de microsomale enzymen induceren, wat kan resulteren in een verhoogde klaring van geslachtshormonen en wat doorbraakbloedingen en/of zwangerschap tot gevolg kan hebben.

<u>Beleid bij interactie</u>

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

Kortdurende behandeling
Vrouwen onder behandeling met enzyminducerende geneesmiddelen moeten naast een combinatie-OAC 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. Als gelijktijdige geneesmiddeltoediening verder reikt dan het einde van de strip, moet de vrouw meteen doorgaan met de volgende strip, zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

Langdurige behandeling
Bij vrouwen die een langdurige behandeling met leverenzyminducerende werkzame stoffen ondergaan, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aangeraden.

Verminderde absorptie: Geneesmiddelen die de gastrointestinale motiliteit verhogen, bijv. metoclopramide, kunnen de absorptie van hormonen verminderen.

Stoffen die de klaring van combinatie-OAC's verhogen (verminderde werkzaamheid van combinatie-OAC's door enzyminductie), bijvoorbeeld:

Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine, en hiv-medicatie ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (Hypericum perforatum) bevatten.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van combinatie-OAC's:

Veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers, inclusief combinaties met HCV-remmers, kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met combinatie-OAC's, de plasmaconcentraties van het oestrogeen of progestagenen verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van deze veranderingen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijvende informatie van hiv/HCV-medicijnen die gelijktijdig worden toegediend worden geraadpleegd om potentiële interacties vast te stellen en alle daarmee samenhangende aanbevelingen. In geval van twijfel dient een extra barrièrevormende anticonceptiemethode te worden gebruikt door vrouwen die een behandeling ondergaan met een proteaseremmer of niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers.

Stoffen die de klaring van combinatie-OAC's verlagen (enzymremmers):

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is onbekend.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-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 combinatie-OAC met 0,035 mg ethinylestradiol.

Effecten van combinatie-OAC's op andere geneesmiddelen

Troleandomycine kan het risico van intrahepatische cholestase tijdens het gebruik van combinatie-OAC's verhogen.

Combinatie-OAC's kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Van cyclosporine zijn verhoogde plasmaconcentraties gemeld bij gelijktijdige toediening van OAC's.
Van OAC's is aangetoond dat ze het metabolisme van lamotrigine verhogen, wat leidt tot sub-therapeutische plasmaconcentraties van lamotrigine.

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

Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C-virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld

werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3).

Daarom moeten gebruiksters van Microgynon 20 op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze middelen wordt gestart. Microgynon 20 kan 2 weken na afloop van de behandeling met deze middelen worden hervat.

Andere vormen van interacties

Laboratoriumbepalingen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Microgynon 20 mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Als zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Microgynon 20, dient verdere inname onmiddellijk gestaakt te worden.

Uitgebreide epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat er noch een toegenomen risico is op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder een combinatie-OAC gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap, noch een toegenomen risico op teratogene afwijkingen wanneer een combinatie-OAC werd gebruikt zonder dat de gebruikster wist dat zij zwanger was.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Microgynon 20 hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

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

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

Microgynon 20 heeft geen dan wel verwaarloosbare effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen met Microgynon 20 zijn misselijkheid, abdominale pijn, gewichtstoename, hoofdpijn, depressieve stemming, stemmingsverandering, pijn in de borsten en gevoelige borsten. Deze treden op bij ≥ 1% tot <10% van de gebruiksters.

Ernstige bijwerkingen zijn arteriële trombo-embolie en veneuze trombo-embolie.

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

Bijwerkingen zijn gegroepeerd op basis van hun frequenties. De frequentiecategorieën zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Ongewenste effecten die zijn gerapporteerd in gebruiksters van gecombineerde hormonale anticonceptiva waaronder Microgynon 20 zijn*:

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Vochtretentie		
Psychische stoornissen	Depressieve stemming, Stemmingswisselingen	Afname libido	Toename libido	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Migraine		
Oogaandoeningen			Intolerantie voor contactlenzen	
Bloedvataandoeningen			Veneuze trombo-embolie (VTE), Arteriële trombo-embolie (ATE)	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid, Buikpijn	Braken, Diarree		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Uitslag, Urticaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Gevoelige borsten, Pijn in de borsten	Hypertrofie van de borsten	Afscheiding uit de borsten, Vaginale afscheiding	

Onderzoeken	Toename lichaamsgewicht		Afname lichaamsgewicht	

* De meest toepasselijke MedDRA-term (versie 12.0) om een bepaalde bijwerking te beschrijven is vermeld. Synoniemen of aanverwante aandoeningen zijn niet vermeld, maar er dient wel rekening mee gehouden worden.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transient ischaemic attacks (TIA's), veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

Bijwerkingen met een zeer lage frequentie of waarvan de symptomen verlaat optreden, die worden gezien als gerelateerd aan de groep gecombineerde orale anticonceptiva, worden hieronder weergegeven (zie ook de rubrieken 4.3 en 4.4):

Tumoren

- De frequentie van de diagnose borstkanker is heel licht toegenomen bij gebruiksters van combinatie-OAC´s. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40, is het aantal extra gevallen klein vergeleken met het levenslange risico van borstkanker. Een oorzakelijk verband met combinatie-OAC´s is onbekend.
- Levertumoren (goedaardig en kwaadaardig).

Andere aandoeningen

- Verhoogd risico op pancreatitis bij vrouwen met hypertriglyceridemie
- Hypertensie
- Optreden of verslechteren van aandoeningen waarvoor geen eenduidig verband is aangetoond met het gebruik van combinatie-OAC's: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematodes; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies
- Verstoringen van de leverfunctie
- Veranderingen in glucosetolerantie of effect op perifere insulineresistentie
- Ziekte van Crohn, ulceratieve colitis
- Chloasma

Interacties
Doorbraakbloedingen en/of falen van de anticonceptie kunnen ontstaan door interactie van andere geneesmiddelen (enzyminducerende middelen) met orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

<u>Melding van vermoedelijke bijwerkingen</u>
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 een overdosis. Symptomen die in dit geval mogelijk kunnen optreden zijn misselijkheid, braken, en een onttrekkingsbloeding. Een onttrekkingsbloeding kan zelfs bij meisjes vóór hun menarche optreden, als zij per ongeluk het geneesmiddel innemen. Er bestaat geen tegengif en verdere behandeling is alleen symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : Progestagenen en oestrogenen, combinatiepreparaten, ATC-code: G03AA 07

De contraceptieve werking van OAC´s is gebaseerd op de interactie van een aantal factoren, waarbij remming van de ovulatie en veranderingen in het cervixslijm als de meest belangrijke worden beschouwd.

Bij 2498 vrouwen in de leeftijdscategorie 18-40 jaar zijn klinische studies uitgevoerd. De Pearl Index gebaseerd op deze studies was 0,69 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,30-1,36), gebaseerd op 15.026 behandelingscycli.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- *Levonorgestrel*

Absorptie
Oraal toegediende levonorgestrel wordt snel en volledig geabsorbeerd. Na opname van Microgynon 20 worden na 1,3 uur maximale serumspiegels van ongeveer 2,3 ng/ml worden bereikt. De biologische beschikbaarheid is bijna 100%.

Distributie
Levonorgestrel wordt gebonden aan serum albumine en aan het geslachtshormoonbindend globuline (SHBG). Slechts 1,1% van de totale serum geneesmiddelconcentraties zijn aanwezig als vrij steroïd, ongeveer 65% zijn specifiek gebonden aan SHBG en ongeveer 35% zijn niet-specifiek gebonden aan albumine. De ethinylestradiol-geïnduceerde stijging in de SHBG-concentratie beïnvloedt de relatieve distributie van levonorgestrel in verschillende eiwitfracties. Inductie van het bindend eiwit veroorzaakt een stijging in de SHBG-gebonden fractie. Het schijnbare volume van distributie van levonorgestrel is 129 l na een eenmalige dosis.

Biotransformatie
Levonorgestrel (LNG) wordt uitgebreid gemetaboliseerd. De meest belangrijke metabole routes zijn de reductie van de Δ4-3-oxo-groep en hydroxylering op posities 2α, 1β en 16β, gevolgd door conjugatie. Verder is CYP3A4 betrokken bij het oxidatieve metabolisme van LNG, maar in vitro data suggereren dat deze metabole route minder relevant is dan reductie en conjugatie.
De metabole klaring van serum is ongeveer 1,0 ml/min/kg.

Eliminatie
Levonorgestrel serumspiegels dalen in twee fases. De laatste fase heeft een halfwaardetijd van ongeveer 25 uur.
Levonorgestrel wordt niet in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten worden uitgescheiden via de urine of feces in een verhouding van ongeveer 1:1. De halfwaardetijd van metaboliet uitscheiding is ongeveer 1 dag.

Steady-state
Gedurende voortdurend gebruik van Microgynon 20-tabletten stijgen de levonorgestrel serumspiegels ongeveer drievoudig tot steady-state condities tijdens de tweede helft van de behandelingscyclus. De farmacokinetische eigenschappen van levonorgestrel worden beïnvloed door de SHBG-serumspiegels, die

tijdens het gebruik van estradiol 1,5–1,6-voudig stijgen. Hierdoor is de klaring, van serum en het volume van distributie, licht verlaagd op steady state niveau (0,7 ml/min/kg en ongeveer 100 l).

- *Ethinylestradiol*

Absorptie
Oraal toegediende ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Na opname van Microgynon 20 worden na 1-2 uur maximale serumspiegels van ongeveer 50 pg/ml worden bereikt. Gedurende de absorptie en first-pass hepatisch metabolisme wordt ethinylestradiol uitgebreid gemetaboliseerd, resulterend in een gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 45% (interindividuele variatie ongeveer 20–65%).

Distributie
Ethinylestradiol wordt in hoge mate (ongeveer 98%), maar niet-specifiek, aan serum gebonden en induceert een stijging van SHBG-serumconcentraties. Een schijnbaar volume van distributie van ethinylestradiol is 2,8–8,6 l/kg.

Biotransformatie
Ethinylestradiol ondergaat een significant darm- en first-pass levermetabolisme. Ethinylestradiol en zijn oxidatieve metabolieten worden geconjugeerd met glucuronide of sulfaat . De gerapporteerde metabole klaring is ongeveer 2,3–7 ml/min/kg.

Ethinylestradiol is in vitro een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en ook een mechanismegebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

Eliminatie
Ethinylestradiol serumspiegels dalen in twee fases met halfwaardetijden van respectievelijk ongeveer 1 uur en 10–20 uur.

Ethinylestradiol wordt niet in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten worden in urine en feces uitgescheiden in een verhouding van 4:6, en de halfwaardetijd is ongeveer 1 dag.

Steady-state
Ethinylestradiol serumconcentraties stijgen ongeveer tweevoudig na continu gebruik van Microgynon 20-tabletten. In verband met de variabele halfwaardetijd van de laatste fase in de serumklaring en de dagelijkse toediening, worden steady-state concentraties binnen ongeveer een week bereikt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische onderzoeken (algemene toxiciteitdosis, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en toxiciteit voor reproductie) hebben geen andere effecten aangetoond dan die kunnen worden verklaard gebaseerd op het bekende hormoon profiel van ethinylestradiol en levonorgestrel.

Er moet echter rekening worden gehouden met het feit dat geslachtshormonen de groei van hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kan bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
lactosemonohydraat

maïszetmeel
gepregelatiniseerd maïszetmeel
povidon
magnesiumstearaat

Tabletcoating:
sucrose
povidon
macrogol 6.000
calciumcarbonaat
talk
montanglycolwas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

21, 3x21, 6x21 en 13x21 tabletten in blisterverpakking (PVC/aluminium)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Bayer B.V.
Siriusdreef 36
2132 WT Hoofddorp

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ingeschreven in het register van geneesmiddelen onder RVG 30863

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 februari 2005
Datum van laatste verlenging: 9 februari 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening van de tekst: 2 oktober 2009.
Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5: 21 oktober 2022 .