

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Microgynon 20, 0,1 mg/0,02 mg omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten

Witte, ronde, convexe, omhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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 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 anticonceptivering of anticonceptiepleister)*

Het gebruik van Microgynon 20 dient bij voorkeur te starten op de dag na de laatste werkzame tablet van de voorgaande combinatie-OAC (of na verwijdering van de ring of pleister), maar niet later dan op de dag na het gebruikelijke tabletvrije (ring vrije, pleister vrije) of placebotablet interval van de voorgaande hormonaal anticonceptivum.

- *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 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.

Vergeeten 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 maandelijks bloeding een keer uit te stellen dient de vrouw zonder een tabletvrije periode door te gaan met de volgende Microgynon 20-strip. De maandelijks 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).

4.3 Contra-indicaties

Combinatie-OAC's mogen niet worden gebruikt in aanwezigheid van één van de hieronder vermelde aandoeningen. Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een combinatie-OAC dan moet het gebruik hiervan onmiddellijk worden gestaakt.

- Manifeste of eerder doorgemaakte veneuze trombose (diepe veneuze trombose, longembolie).
- Manifeste of eerder doorgemaakte arteriële trombose (zoals myocardinfarct) of prodromale aandoeningen (zoals angina pectoris en 'transient ischaemic attack').
- Manifeste of eerder doorgemaakte cerebrovasculair accident.
- De aanwezigheid van een ernstige of meerdere risicofactor(en) voor het ontstaan van arteriële trombose:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie

- ernstige dyslipoproteïnemie
- Erfelijke of verworven predispositie voor veneuze of arteriële trombose, zoals bijvoorbeeld APC-resistentie, antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie, hyperhomocysteinemie en antifosfolipide-antilichamen (anticardiolipinen-antilichamen, lupus-anticoagulans).
- Geschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen.
- Pancreatitis of een voorgeschiedenis daarvan, indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie.
- 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 actieve bestanddelen of voor één van de hulpstoffen van de filmomhulde Microgynon 20-tabletten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Indien er sprake is van een van de hierna vermelde aandoeningen/risicofactoren, moeten in elk individueel geval de voordelen en de risico's verbonden met het gebruik van combinatie-OAC's tegen elkaar worden afgewogen en met de vrouw worden besproken voordat zij besluit het te gaan gebruiken. De vrouw dient contact op te nemen met de arts, indien de aandoening of risicofactor verergert of voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van het combinatie-OAC. De arts dient dan te overwegen of het gebruik eventueel moet worden gestaakt.

- *Vaatstoornissen*

Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat de incidentie van VTE bij gebruiksters van orale anticonceptiva met een lage oestrogeendosis (< 50 µg ethinylestradiol) varieert tussen ongeveer 20 tot 40 gevallen per 100.000 vrouwjaren, maar deze schatting van het risico varieert al naar gelang het progestageen. Bij vrouwen die geen orale anticonceptiva gebruiken, varieert het tussen de 5 tot 10 gevallen per 100.000 vrouwjaren. Het gebruik van ieder combinatie-OAC brengt een verhoogd risico van veneuze trombo-embolie (VTE) met zich mee vergeleken met geen gebruik.

Het verhoogde risico van VTE is het hoogst gedurende het allereerste jaar dat een vrouw een combinatie-OAC gebruikt. Dit verhoogde risico ligt lager dan het risico van VTE tijdens zwangerschap, wat wordt geschat op 60 gevallen per 100.000 zwangerschappen. In 1-2% van de gevallen heeft VTE een dodelijke afloop.

Het totale absolute risico (incidentie) van VTE bij gebruiksters van levonorgestrel-bevattende combinatie OAC's met 30 µg ethinylestradiol is ongeveer 20 gevallen per 100.000 vrouwjaren van gebruik.

Epidemiologische onderzoeken hebben het gebruik van combinatie-OAC's ook in verband gebracht met een verhoogd risico van myocardinfarct, 'transient ischaemic attack' en beroerte.

Uiterst zelden is bij pilgebruiksters het optreden gemeld van trombose in andere bloedvaten zoals de hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen of arteriën. Er is geen consensus over het optreden van deze aandoeningen in relatie met het gebruik van hormonale anticonceptiva.

Symptomen van veneuze of arteriële trombose /trombo-embolische aandoeningen of van een cerebrovasculair accident kunnen zijn:

- ongewone pijn in of zwelling van een van de benen
- plotselinge hevige pijn op de borst, met of zonder uitstraling naar de linkerarm
- plotselinge ademnood
- plotseling hoesten zonder duidelijke oorzaak
- elke ongewone, hevige, langdurige hoofdpijn
- het voor de eerste keer optreden van migraine, of een verergering ervan
- plotseling, partieel of geheel verlies van het gezichtsvermogen
- diplopie
- onduidelijk spreken, afasie
- vertigo
- collapse met of zonder focale epileptische aanval
- zwakte of een opmerkelijke gevoelloosheid die plotseling één lichaamszijde of een deel van het lichaam treft
- motorische stoornissen
- 'acute buik'.

Als een of meer van deze symptomen zich voordoen, kan dat een reden zijn om het gebruik van Microgynon 20 direct te stoppen.

Het risico van veneuze trombo-embolische complicaties bij OAC-gebruiksters neemt toe:

- met toenemende leeftijd
- bij een positieve familieanamnese (veneuze trombo-embolie ooit bij een eerstegraads familielid op relatief jonge leeftijd). Bij verdenking van een erfelijke predispositie moet de vrouw doorverwezen worden naar een specialist die haar advies kan geven voordat ze beslist of ze een OAC gaat gebruiken.
- bij langdurige immobilisatie, grote chirurgische operaties, elke chirurgische ingreep aan de benen en grote traumata. In deze situatie wordt geadviseerd het pilgebruik te staken (bij electieve operaties tenminste vier weken van te voren) en niet eerder te hervatten dan twee weken na volledige mobilisatie. Antitrombosebehandeling dient overwogen te worden indien de inname van de tabletten niet op voorhand werd onderbroken.
- bij obesitas (body mass index groter dan 30 kg/m²).

- er is geen consensus over de eventuele rol die de aanwezigheid van varicosis en oppervlakkige tromboflebitis zou hebben in het ontstaan of bevorderen van veneuze trombose.

Het risico van arteriële trombo-embolische complicaties of van een cerebrovasculair bij OAC-gebruiksters neemt toe:

- met toenemende leeftijd
- bij roken (vrouwen ouder dan 35 jaar moet dringend verzocht worden niet te roken als ze een OAC willen gebruiken)
- bij dyslipoproteïnemie
- bij hypertensie
- bij migraine, met name migraine met focale neurologische symptomen
- bij valvulaire hartaandoeningen
- bij atriumfibrillatie.

De aanwezigheid van één ernstige risicofactor of van meer risicofactoren voor respectievelijk veneuze of arteriële aandoeningen, kan ook bijdragen tot een contra-indicatie. De mogelijkheid van een therapie met anticoagulantia zou ook in overweging moeten worden genomen. OAC-gebruiksters moeten er speciaal op gewezen worden om hun arts te raadplegen in geval van mogelijke symptomen van trombose. In geval van vermoede of bevestigde trombose moet het gebruik van het OAC worden gestaakt. Er moet worden gestart met een andere, geschikte anticonceptiemethode wegens de teratogeniciteit van therapie met anticoagulantia (coumarinederivaten).

Tijdens het puerperium moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op trombo-embolie (zie rubriek 4.6 Zwangerschap en borstvoeding).

Andere aandoeningen waarbij vaatstoornissen kunnen optreden, zijn diabetes mellitus, gegeneraliseerde lupus erythematodes, hemolytisch uremisch syndroom en chronische inflammatoire darmziekten (de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa).

Een verhoging van de frequentie of van de ernst van migraine-aanvallen tijdens OAC-gebruik (hetgeen prodromaal kan zijn voor een cerebrovasculair accident) kan een reden zijn om onmiddellijk met het combinatie-OAC-gebruik te stoppen.

- *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 versturende factoren van seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft laten zien dat bij vrouwen die nu een 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.

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; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies, depressieve stemming.

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

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 per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucosegalactose malabsorptie die een 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 lichamelijk onderzoek moet worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). De vrouw dient er op gewezen te worden de bijsluiter goed te lezen en de daarin vermelde adviezen op te volgen. De frequentie en aard van de onderzoeken moet gebaseerd zijn op gevestigde praktijkrichtlijnen en aan de individuele vrouw zijn aangepast.

Men moet de vrouw erop wijzen dat combinatie-OAC's 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 Dosering en wijze van toediening 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

- *Interacties*

Interacties tussen combinatie-OAC's en andere geneesmiddelen kan de contraceptieve werkzaamheid verminderen en/of leiden tot doorbraakbloedingen.

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

Hepatisch metabolisme: Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die de hepatische microsomale enzymen induceren, wat kan resulteren in een verhoogde klaring van geslachtshormonen. Dit zijn geneesmiddelen zoals hydantoïnen derivaten (bijv. fenytoïne), barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine, en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, ritonavir, griseofulvine. Fytotherapeutica die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, moeten niet gelijktijdig met Microgynon 20 worden gebruikt, daar dit kan leiden tot een verminderde werking van het anticonceptiemiddel. Er is melding gemaakt van doorbraakbloeding en onbedoelde zwangerschappen. Het enzyminductieve effect kan nog ten minste twee weken voortduren nadat de behandeling met sint-janskruid is gestaakt.

Ook voor HIV protease (bijv. ritonavir) en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (bijv. nevirapine) en combinaties daarvan is gerapporteerd dat deze mogelijk het hepatisch metabolisme beïnvloeden.

Enterohepatische circulatie: Enkele klinische rapporten suggereren dat de enterohepatische circulatie van oestrogenen verlaagd kan worden wanneer bepaalde antibiotische middelen (bijv. penicillines, tetracyclines) tegelijkertijd worden toegediend, wat de ethinylestradiolconcentratie in serum kan doen verlagen.

Pilgebruiksters die een behandeling met één van de bovengenoemde geneesmiddelen of klassen van geneesmiddelen ondergaan, moeten naast het combinatie-OAC tijdelijk een barrièremiddel gebruiken. Bij het gebruik van geneesmiddelen die de leverenzymen induceren dient het barrièremiddel tijdens de hele behandelingsperiode en nog 28 dagen daarna gebruikt te worden. Vrouwen die een behandeling met antibiotica ondergaan (met uitzondering van rifampicine en griseofulvine) dienen het barrièremiddel te gebruiken tijdens de behandelingsperiode en nog 7 dagen daarna.

Als de behandelingsperiode aan het einde van de strip nog niet voorbij is dan moet de vrouw meteen doorgaan met de volgende strip, zonder de gebruikelijke tabletvrije periode.

Orale anticonceptiva 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.

NB: De productinformatie van comedicaatie moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties vast te stellen.

- *Laboratoriumbepalingen*

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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.

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

Hoofdpijn komt het meest frequent voor (bij 17-24% van de Microgynon 20-gebruiksters).

Andere ongewenste effecten die zijn gerapporteerd in gebruiksters van gecombineerde hormonale anticonceptiva waaronder Microgynon 20 zijn:

ORGAAN-SYSTEEM	VAAK (> 1/100)	SOMS (> 1/1000 en < 1/100)	ZELDEN (< 1/1000)
OOGAANDOENINGEN			intolerantie voor contactlenzen
MAAG-DARMSTELSEL-AANDOENINGEN	misselijkheid, buikpijn	braken, diarree	
IMMUUNSYSTEEM-AANDOENINGEN			overgevoeligheid
ONDERZOEKEN	toename lichaamsgewicht		afname lichaamsgewicht
VOEDINGS- EN STOFWISSELINGS-STOORNISSEN		vochtretentie	
ZENUWSTELSEL-AANDOENINGEN	hoofdpijn	migraine	
PSYCHISCHE STOORNISSEN	depressieve stemming, stemmingswisselingen	afname libido	toename libido
VOORTPLANTINGS-STELSEL- EN BORSTAANDOENINGEN	gevoelige borsten, pijn in de borsten	hypertrofie van de borsten	afscheiding uit de borsten, vaginale afscheiding
HUID- EN ONDERHUID-AANDOENINGEN	uitslag	urticaria	erythema nodosum, erythema multiforme

* De meest toepasselijke MedDRA-term (versie 7.0) om een bepaalde bijwerking te beschrijven is vermeld. Synoniemen of aanverwante aandoeningen zijn niet vermeld, maar er dient wel rekening mee gehouden worden.

De volgende ernstige bijwerkingen, welke besproken zijn in rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik, zijn gerapporteerd bij gebruiksters van combinatie-OAC's:

- veneuze trombo-embolieën
- arteriële trombo-embolieën
- hypertensie
- levertumoren
- ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, migraine, endometriose, uterusmyomen, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom, cholestatische geelzucht.

De frequentie van de diagnose borstkanker is heel licht toegenomen bij gebruiksters van 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. Voor meer informatie, zie rubriek 4.3 Contra-indicaties en rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik.

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

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 bij jonge meisjes, lichte vaginale bloeding. Er bestaat geen tegengif en verdere behandeling is alleen symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep (ATC): 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.

Metabolisme

Levonorgestrel wordt volledig gemetaboliseerd door de typische banen van steroïde metabolisme. De metabolische 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.

Metabolisme

Ethinylestradiol ondergaat presystemische conjugaties in zowel de dunne darm mucosa als in de lever. Ethinylestradiol wordt primair gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, waarbij verscheidene gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten aanwezig als vrije metabolieten of als glucuronide of sulfaat conjugatie in serum gevormd worden. De metabole klaring van serum is 2,3–7 ml/min/kg.

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)

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geneesmiddelen die niet langer worden gebruikt, moeten niet via de riolering worden afgevoerd. Breng ze terug naar de apotheek of vraag de apotheker op welke wijze ze weggegooid dienen te worden, in overeenstemming met de daarvoor geldende nationale regelgeving. Deze maatregelen zijn ter bescherming van het milieu.

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

Bayer B.V.
Energieweg 1
3641 RT MIJDRECHT
Tel.: 0297 280 666

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/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

11 februari 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening van de tekst: 2 oktober 2009.