

### **BIJLAGE III**

#### **GEWIJZIGDE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN VAN DE REFERENTIE LIDSTAAT**

**Nota:** Deze samenvatting van productkenmerken was een bijlage van de Commissie beslissing van dit krachtens artikel 7(5) verwijzingsverzoek inzake Laurina en verwante namen. De teksten waren geldig op dat moment.

Na de Commissie beslissing zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de product informatie aanpassen naargelang dit vereist is. Bijgevolg komt deze samenvatting van productkenmerken niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<Naam van het middel>, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

<Naam van het middel> is een trifasisch oraal anticonceptivum waarvan:

- elke gele tablet 0.050 mg desogestrel en 0.035 mg ethinylestradiol bevat;
- elke rode tablet 0.100 mg desogestrel en 0.030 mg ethinylestradiol bevat;
- elke witte tablet 0.150 mg desogestrel en 0.030 mg ethinylestradiol bevat.

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

De tabletten zijn rond, biconvex, met een diameter van 5 mm. Aan de ene kant van de tablet staat de tabletcode VR4 (gele tabletten), VR2 (rode tabletten), TR5 (witte tabletten) en aan de andere kant Organon en een ster.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische Indicaties

Anticonceptie.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### ***Hoe wordt <Naam van het middel> ingenomen***

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen zonodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de verpakking staat aangegeven. Gedurende 21 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen beginnend met de gele tabletten gedurende 7 dagen, vervolgens gedurende 7 dagen de rode tabletten en als laatste de witte tabletten gedurende 7 dagen. Elke volgende strip begint na een interval van 7 dagen zonder tabletten. Tijdens deze periode treedt doorgaans een onttrekkingsbloeding op. Deze begint meestal op de tweede of derde dag na de laatste tablet en is niet altijd voorbij op de dag waarop met de volgende strip wordt begonnen.

#### ***Hoe beginnen met <Naam van het middel>***

*Geen hormonaal anticonceptivum [in de voorafgaande maand]*

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

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

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

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

De vrouw mag overschakelen van de minipil wanneer zij wil (van een implantaat op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden

gegeven), maar in al deze gevallen is het aan te bevelen tijdens de eerste 7 dagen waarop tabletten worden ingenomen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

#### *Na een abortus in het eerste trimester*

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

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

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie paragraaf 4.6.

Aangeraden wordt om te starten tussen de 21e en 28e dag na de partus of na de abortus in het tweede trimester. Als een vrouw later begint, dan wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van pil-inname aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Mocht in deze situatie inmiddels geslachtsgemeenschap hebben plaatsgevonden, dan moet eerst een eventuele zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met de combinatie-OAC begint.

#### ***Wat te doen na het vergeten van tabletten***

Indien de gebruikster **minder dan 12 uur te laat** met het innemen van een tablet, dan 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 ze **meer dan 12 uur te laat** is met het nemen van een tablet, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. Het beleid voor vergeten tabletten dient dan te worden bepaald op geleide van de volgende twee basisregels:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 achtereenvolgende dagen onderbroken worden.
2. 7 dagen ononderbroken tablet-inname is noodzakelijk om een adequate onderdrukking van hypothalamus-hypofyse-ovaria-as te bereiken.

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

#### ● **Week 1 (gele tabletten)**

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Bovendien dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel zoals een condoom te worden gebruikt. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de voorafgaande 7 dagen dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. Hoe meer tabletten vergeten zijn en hoe dichter bij het normale pil-vrije interval, hoe hoger het risico van een zwangerschap.

#### ● **Week 2 (rode tabletten)**

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

#### ● **Week 3 (witte tabletten)**

Het risico van een verminderde betrouwbaarheid is groot door het naderende tablet-vrije interval. 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 twee adviezen volgen en bovendien gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullende voorzorgen te nemen.

1. De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. De volgende strip dient begonnen te worden zodra de vorige

- leeg is, 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 sprake zijn van spotting of doorbraakbloeding op dagen dat ze tabletten inneemt.
2. De vrouw mag ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van tabletten uit de huidige strip. Ze kan dan een tabletvrije periode van maximaal 7 dagen inlassen, inclusief de dagen waarop zij tabletten was vergeten, en daarna doorgaan met de volgende strip.

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

#### ***Wat te doen na overgeven***

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

#### ***De maandelijkse bloeding uitstellen***

Uitstellen van de maandelijkse bloeding is niet een indicatie voor het product. Om toch in uitzonderlijke gevallen een maandelijkse bloeding uit te stellen dient de vrouw zonder tabletvrije periode door te gaan met de witte tabletten uit een nieuwe strip <Naam van het middel>. Het uitstel kan maximaal 7 dagen bedragen tot het einde van de tweede strip. Tijdens de verlenging kan doorbraakbloeding of spotting optreden. Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen wordt de reguliere inname van <Naam van het middel> hervat.

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

### **4.3 Contraindications**

Combinatie-OAC's mogen niet worden gebruikt in aanwezigheid van een van de hieronder vermelde aandoeningen. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van het 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 (myocard infarct, cerebrovasculair accident) of prodromale aandoeningen (zoals angina pectoris en 'transient ischaemic attack').
- Bekende predispositie voor veneuze of arteriële trombose, zoals bijvoorbeeld geactiveerd proteïne C (APC)-resistentie, antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie, hyperhomocysteinemie en antifosfolipide-antilichamen.
- Diabetes mellitus met vasculaire symptomen;
- De aanwezigheid van een ernstige risicofactor of van meerdere risicofactoren voor veneuze of arteriële trombose kan eveneens een contra-indicatie vormen (zoals vermeld onder 'Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik').
- Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Bestaande levertumor (goed - of kwaadaardig) of een anamnese hiervan.
- Aanwezigheid of een vermoeden van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen van de geslachtsorganen of de mammae, indien deze beïnvloed worden door geslachtshormonen. .
- Endometrium hyperplasie.
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Zwangerschap of een vermoeden daarvan.
- Overgevoeligheid voor de actieve bestanddelen of voor een van de hulpstoffen van <Naam van het middel>.

#### 4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

##### *Waarschuwingen*

Indien er sprake is van een van de hierna vermelde aandoeningen/risicofactoren, moeten voor elke individuele vrouw 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 combinatie-OAC te gaan gebruiken. In geval van verergering of voor het eerst optreden van een van deze toestanden of risicofactoren, moet de vrouw contact opnemen met haar arts. De arts dient dan te overwegen of het gebruik moet worden gestaakt.

##### *1. Circulatoire aandoeningen*

- Bij gebruik van een combinatie-OAC bestaat een toegenomen risico van veneuze tromboembolische aandoeningen (VTE) in vergelijking met geen gebruik. De incidentie van VTE bedraagt 5-10 gevallen per 100.000 vrouw-gebruiksjares by niet-gebruiksters van OACs. 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 een VTE een dodelijke afloop.
- Uit verschillende epidemiologische onderzoeken is gebleken dat vrouwen die een OAC gebruikten met ethinylestradiol, meestal met een dosis van 30 µg, gecombineerd met een progestageen zoals desogestrel een toegenomen risico van VTE hebben in vergelijking met vrouwen die een OAC gebruikten met minder dan 50 µg ethinylestradiol en het progestageen levonorgestrel.
- Voor producten die 30 µg ethinylestradiol bevatten gecombineerd met desogestrel of gestodeen wordt, in vergelijking met producten die minder dan 50 µg ethinylestradiol en levonorgestrel bevatten, het totale relatieve risico van VTE geschat op 1.5 tot 2.0. De incidentie van een VTE bij OAC's die levonorgestrel met minder dan 50 µg ethinylestradiol bevatten, bedraagt ongeveer 20 gevallen per 100.000 vrouw-gebruiksjares. Bij *<Naam van het middel>* ligt de incidentie ongeveer op 30-40 gevallen per 100.000 vrouw-gebruiksjares: oftewel 10 tot 20 extra gevallen per 100.000 vrouw-gebruiksjares. De impact van het relatieve risico van VTE is wat betreft het aantal additionele gevallen het grootst in het allereerste jaar dat een vrouw een dergelijk combinatie-OAC gebruikt. Het risico van VTE is in deze periode voor alle gecombineerde OAC's het hoogst.
- Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties neemt toe met:
  - toenemende leeftijd;
  - een positieve familieanamnese (veneuze trombo-embolie ooit op relatief jonge leeftijd bij een eerstegraadsfamilielid). Bij het vermoeden van een erfelijke predispositie moet de vrouw voor advies worden doorverwezen naar een specialist voordat wordt besloten of zij hormonale anticonceptiva kan gaan gebruiken.
  - obesitas (body mass index groter dan 30 kg/m<sup>2</sup>);
  - langdurige immobilisatie, een grote operatie, een operatie aan de benen en grote traumata. In deze situaties wordt geadviseerd het gebruik van de combinatie-OAC te staken (bij electieve operaties tenminste 4 weken van tevoren) en niet eerder te hervatten dan twee weken na volledige mobilisatie.
  - en mogelijk ook bij spontane oppervlakkige flebitis en varicosis. Over een mogelijke rol hiervan met betrekking tot het ontstaan of bevorderen van diepe veneuze trombose bestaat geen consensus.
- Het gebruik van combinatie-OAC's is in verband gebracht met een verhoogd risico op acuut myocard infarct (AMI) en beroerte, een risico dat sterk beïnvloed wordt door de eventuele aanwezigheid van andere risico factoren (zoals roken, hoge bloeddruk en leeftijd) (zie ook hieronder). Deze aandoeningen komen zelden voor. Er zijn geen studies verricht naar het risico op AMI bij gebruik van *<Naam van het middel>*.

- Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties neemt toe met:
- toenemende leeftijd;
- roken (bij zwaarder roken en toenemende leeftijd stijgt het risico verder, vooral bij vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar );
- dyslipoproteïnemie;
- obesitas (body mass index groter dan 30 kg/m<sup>2</sup>);
- hypertensie;
- een valvulaire hartaandoening;
- atriumfibrillatie;
- een positieve familieanamnese (arteriële trombo-embolie ooit op relatief jonge leeftijd bij een eerstegraadsfamilielid). Bij verdenking van een erfelijke predispositie dient de vrouw voor advies te worden doorverwezen naar een specialist voordat wordt besloten of zij hormonale anticonceptiva kan gaan gebruiken.
- Uiterst zelden is bij gebruiksters van een combinatie-OAC trombose gerapporteerd in andere bloedvaten, b.v. in aders en slagaders in de lever, het mesenterium, de nieren of de retina. Er bestaat geen consensus of het optreden van deze tromboses verband houdt met het gebruik van het combinatie-OAC.
- Symptomen van een veneuze of arteriële trombose kunnen zijn: pijn en / of een zwelling in één van de benen; plotselinge hevige pijn in de borst, al dan niet uitstralend naar de linkerarm; plotselinge ademnood; plotselinge hoestaanval; elke ongewone, ernstige, langdurige hoofdpijn; plots geheel of gedeeltelijk verlies van het gezichtsvermogen; dubbelzien; moeizaam spreken of afasie; duizeligheid; collaps met of zonder focaal epileptisch insult; spierzwakte of een zeer uitgesproken gevoelloosheid die plotseling optreedt aan één kant of in een gedeelte van het lichaam; stoornis van de motoriek; acute buik.
- Andere aandoeningen waarbij vaatstoornissen kunnen optreden zijn diabetes mellitus, gegeneraliseerde lupus erythematoses, hemolytisch uremisch syndroom en chronische inflammatoire darmziekten (Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte.
- Het verhoogde risico van trombo-embolie in het puerperium moet in aanmerking genomen worden (zie paragraaf 4.6. voor informatie over ‘Zwangerschap en borstvoeding’).
- Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine-aanvallen tijdens combinatie-OAC gebruik (hetgeen prodromaal kan zijn voor een cerebrovasculair accident) kan een reden zijn om onmiddellijk met het combinatie-OAC gebruik te stoppen.
- Biochemische factoren die kunnen wijzen op een erfelijke of verworven predispositie voor veneuze of arteriële trombose zijn geactiveerd proteïne C (APC)-resistentie, hyperhomocysteïnemie, antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie en antifosfolipide-antilichamen (anticardiolipine-antilichamen, lupus anticoagulans).
- Bij het beoordelen van de voor- en nadelen moet de arts er rekening mee houden dat een afdoende behandeling van een aandoening het daarmee gepaard gaande tromboserisico kan verlagen, en dat het met zwangerschap gepaard gaande risico hoger is dan dat verbonden met het gebruik van een combinatie-OAC.

## 2. *Tumoren*

- In sommige epidemiologische studies is een verhoogd risico voor cervixcarcinoom gerapporteerd bij vrouwen die langdurig een combinatie-OAC gebruiken, maar er is verschil van mening over de mate waarin dit is toe te schrijven aan versturende effecten zoals seksueel gedrag en het vóórkomen van het humaan papilloma virus (HPV).
- Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft laten zien dat bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnostiseerd (RR = 1.24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij 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 studies verschaffen geen bewijs voor een causaal verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker in combinatie-OAC gebruiksters, van de biologische

effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnostiseerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder gevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnostiseerd 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 zeldzamer gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een intra-abdominale bloeding.

### 3. *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. Een relatie tussen combinatie-OAC gebruik en klinische hypertensie is niet aangetoond. Wanneer echter tijdens combinatie-OAC gebruik aanhoudende klinisch significante hypertensie tot ontwikkeling komt, dan is het verstandig dat de arts gebruik van het combinatie-OAC stopt en de hypertensie behandelt. Voor zover van toepassing kan combinatie-OAC gebruik hervat worden wanneer met antihypertensieve behandeling normale bloeddrukwaarden kunnen worden bereikt.
- Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens zowel zwangerschap als tijdens gebruik van combinatie-OAC's, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: aan cholestase gerelateerde geelzucht en/of pruritus; galstenen; porfyrie; gegeneraliseerde lupus erythematoses; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.
- 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 OAC-gebruik 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 combinatie-OAC gebruiken. Echter, vrouwen met diabetes moeten tijdens OAC-gebruik onder zorgvuldige controle blijven.
- De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn in verband gebracht met combinatie-OAC gebruik.
- 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.

Bij het voorschrijven van dit combinatie-OAC moet met bovenstaande informatie rekening worden gehouden. Deze informatie moet in overweging worden genomen bij het bepalen van de methode(n) van anticonceptie.

#### ***Medisch onderzoek en controle***

Voordat met <Naam van het middel> wordt begonnen of wanneer het gebruik wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief een familie anamnese) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en lichamelijk onderzoek moet worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (paragraaf 4.3) en waarschuwingen (in paragraaf 4.4). De vrouw dient er op gewezen te worden de bijsluiter goed te lezen en de daarin gemelde adviezen op te volgen. De frequentie en aard van periodiek vervolgonderzoek moet gebaseerd zijn op gevestigde praktijkrichtlijnen en aangepast aan de individuele vrouw.

Men moet de vrouw erop wijzen dat orale contraceptiva geen bescherming bieden 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 (paragraaf 4.2), overgeven (paragraaf 4.2), of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (paragraaf 4.5).

Fytotherapeutica die Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten moeten niet gebruikt worden tijdens het gebruik van <Naam van het middel>, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van <Naam van het middel> (zie paragraaf 4.5 Interacties).

#### ***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.

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

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**

#### ***Interacties***

Interacties met geneesmiddelen die leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen kunnen doorbraakbloedingen en zwangerschap tot gevolg hebben. Dit is aangetoond voor hydantoïnen, barbituraten, primidon, carbamazepine en rifampicine; en wordt vermoed voor oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, ritonavir en griseofulvine. Het mechanisme van deze interacties blijkt gebaseerd te zijn op de leverenzyminducerende eigenschappen van deze geneesmiddelen. In het algemeen duurt het 2-3 weken voordat de enzyminductie maximaal is, maar vervolgens kan deze na het stoppen van de therapie nog wel 4 weken aanhouden.

Er zijn ook zwangerschappen gerapporteerd bij gebruik van antibiotica, zoals ampicillines en tetracyclines. Het mechanisme van dit effect is niet opgehelderd.

Vrouwen die een kortdurende behandeling met één van de bovengenoemde geneesmiddelen of klassen van geneesmiddelen ondergaan moeten naast het combinatie-OAC tijdelijk een barrièremiddel gebruiken, en wel tijdens de behandelingsperiode en nog 7 dagen daarna. Vrouwen die rifampicine gebruiken dienen naast het combinatie-OAC een barrièremiddel te gebruiken tijdens de periode dat rifampicine wordt toegediend en gedurende 28 dagen na de beëindiging ervan. Als de gelijktijdige behandeling voorbij het einde van de tabletten in de combinatie-OAC strip voortduurt dan moet met de volgende strip gestart worden, zonder de gebruikelijke tabletvrije periode.

Met betrekking tot vrouwen die een langdurige behandeling met een leverenzyminducerend geneesmiddel ondergaan, wordt door deskundigen aanbevolen de anticonceptieve steroiddosis te verhogen. Als een hogere dosis niet gewenst is of onbevredigend of onbetrouwbaar lijkt, bijvoorbeeld



als er onregelmatige bloedingen optreden, moet een andere anticonceptieve methode worden aangeraden.

Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) moet niet gelijktijdig met dit geneesmiddel gebruikt worden, daar dit kan leiden tot een verminderde werking van het anticonceptiemiddel. Er is melding gemaakt van doorbraakbloeding en onbedoelde zwangerschappen. Dit is het gevolg van (lever) enzyminductie door Sint Janskruid. Het inductieve effect kan nog tenminste 2 weken voortduren nadat de behandeling met Sint Janskruid is gestaakt.

### ***Laboratoriumbepalingen***

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

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Het gebruik van combinatie-OAC's is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap. De meeste epidemiologische studies laten noch een toegenomen risico voor aangeboren afwijkingen zien bij kinderen van wie de moeder een combinatie-OAC gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap, noch een teratogeen effect wanneer combinatie-OAC's onbedoeld tijdens de vroege zwangerschap waren gebruikt.

De lactatie kan worden beïnvloed door combinatie-OAC's omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan wijzigen. Daarom wordt het gebruik van combinatie-OAC's 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, maar er is geen bewijs dat dit een nadelige invloed heeft op de gezondheid van het kind.

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

Er zijn geen effecten waargenomen op het vermogen om machines te bedienen en op de rijvaardigheid.

## **4.8 Ongewenste effecten**

### ***Ernstige ongewenste effecten***

Er is een toegenomen risico van veneuze thrombo-embolie voor alle vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken. Voor informatie over verschillen in risico tussen combinatie orale contraceptiva en voor andere ernstige ongewenste effecten, zie paragraaf 4.4.

### ***Andere ongewenste effecten***

De volgende ongewenste effecten zijn gerapporteerd in gebruiksters van combinatie-OAC's:

|                        |   |
|------------------------|---|
| Borst:                 | gevoelige of pijnlijke borsten; afscheiding uit de borsten;                                       |
| Centraal zenuwstelsel: | hoofdpijn; migraine; verandering in libido; depressieve stemmingen;                               |
| Ogen:                  | intolerantie voor contactlenzen;  |
| Maag/darmkanaal:       | misselijkheid; braken;  |
| Urogenitaal:           | veranderingen in vaginale afscheiding;  |
| Huid:                  | diverse huidaandoeningen (b.v. erythema nodosum, erythema multiforme, fotosensibiliteit, uitslag) |
| Overige:               | vochtretentie; verandering in lichaamsgewicht; overgevoeligheidsreactie.                          |

## 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 symptomatisch.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-classificatie G03AB05

De contraceptieve werking van combinatie-OAC's berust op een samenspel van verschillen factoren, waarvan de ovulatierepressie en de veranderingen in het cervixslijm als de belangrijkste worden gezien. Naast bescherming tegen zwangerschap biedt het gebruik van combinatie-OAC's verschillende andere voordelen, die samen met de nadelen (zie 'Waarschuwingen', 'Ongewenste effecten') van belang zijn bij de keuze van een geschikte methode van geboorteregeling. De cyclus is regelmatig en de menstruatie is vaak minder pijnlijk en gaat gepaard met minder bloedverlies. Het gevolg daarvan is een lagere incidentie van ijzeregebreksanemie. Verder zijn er, bij gebruik van de hogergedoseerde combinatie-OAC's (50 µg ethinylestradiol), aanwijzingen voor een kleinere kans op het krijgen van fibrocysteuze mammatumoren, ovariumcysten, ontstekingen in het kleine bekken (PID), ectopische zwangerschap en endometrium- en ovariumkanker. Het moet nog worden bevestigd of dit ook geldt voor de lagergedoseerde combinatie-OAC's.

Klinische studies hebben laten zien dat <Naam van het middel> de androgene parameters 3- $\alpha$  androsteendiol-glucuronide, androsteendion, DHEA-S en vrij testosteron significant vermindert.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Desogestrel

##### *Absorptie*

Desogestrel (DSG) wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd en omgezet in etonogestrel. Maximale plasmaconcentraties van ongeveer 1.5 ng/ml (eerste week) tot 5 ng/ml (derde week) worden na ongeveer 1.5 uur bereikt. De biobeschikbaarheid is 62-81%.

##### *Distributie*

Etonogestrel wordt gebonden aan serumalbumine en sexhormoonbindend globuline (SHBG). Slechts 2-4 % van de totale serumconcentratie is aanwezig als vrij steroïd, 40-70 % wordt specifiek gebonden aan SHBG. De door ethinylestradiol veroorzaakte toename in SHBG beïnvloedt de distributie over de serumeiwitten en veroorzaakt een toename van de aan SHBG-gebonden fractie en een afname van de aan albumine gebonden fractie. Het verdelingsvolume van desogestrel is 1.5 l/kg.

##### *Metabolisme*

Etonogestrel wordt volledig gemetaboliseerd via de bekende routes voor steroïdmetabolisme. De klaring van etonogestrel uit serum is ongeveer 2 ml/min/kg. Er is geen interactie gevonden met het gelijktijdig toegediende ethinylestradiol.

##### *Eliminatie*

De serumconcentratie van etonogestrel neemt in twee fasen af. De terminale eliminatiefase wordt gekarakteriseerd door een halfwaardetijd van ongeveer 30 uur. Desogestrel en zijn metabolieten worden uitgescheiden met een urinaire / biliare verdelingsratio van ongeveer 6:4.

##### *Steady-state*

De farmacokinetiek van etonogestrel wordt beïnvloed door SHBG-spiegels, welke onder invloed van ethinylestradiol met een factor 3 toenemen. Na dagelijks orale toediening nemen de serumspiegels van

etonogestrel toe met een factor 2-3 en bereiken een evenwichtsconcentratie (steady-state) tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus.

### **Ethinylestradiol**

#### *Absorptie*

Ethinylestradiol (EE) wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties van ongeveer 80 pg/ml worden binnen 1-2 uur bereikt. Als gevolg van conjugatie en metabolisme tijdens de eerste leverpassage ('first-pass effect') is de absolute biobeschikbaarheid ongeveer 60%.

#### *Distributie*

Ethinylestradiol wordt sterk maar niet specifiek gebonden aan serumalbumine (ongeveer 98,5 %) en veroorzaakt een toename van de serumconcentraties van SHBG. Het verdelingsvolume is op ongeveer 5 l/kg bepaald.

#### *Metabolisme*

Ethinylestradiol ondergaat presystemische conjugatie, zowel in het dunne darmslijmvlies als in de lever. Ethinylestradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie maar er wordt een grote verscheidenheid aan gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd en deze komen voor als vrije metabolieten of als glucuronide- of sulfaatconjugaten. De klaring van ethinylestradiol uit serum is ongeveer 5 ml/min/kg.

#### *Eliminatie*

De serumconcentratie van ethinylestradiol neemt in 2 fasen af; de terminale eliminatiefase wordt gekarakteriseerd door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Er wordt geen onveranderd ethinylestradiol uitgescheiden. De metabolieten van ethinylestradiol worden uitgescheiden met een urinaire / biliaire verdelingsratio van ongeveer 4:6. De halfwaardetijd voor de uitscheiding van metabolieten is ongeveer 1 dag.

#### *Steady-state*

De evenwichtsconcentratie wordt na 3-4 dagen bereikt; de serumspiegels van ethinylestradiol zijn dan 30-40 % hoger in vergelijking met een enkelvoudige dosis.

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

Preklinische gegevens laten geen bijzonder risico voor de mens zien wanneer combinatie-OAC's volgens de instructies worden gebruikt. Deze conclusie is gebaseerd op conventionele toxiciteitstudies met herhaalde dosering, genotoxiciteitstudies, carcinogeniteitstudies en reproductietoxiciteitstudies. Echter men dient te bedenken dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoon-afhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern:*

dl- $\alpha$ -tocopherol, lactosemonohydraat, aardappelzetmeel, polyvidon, colloïdaal anhydrysch siliciumdioxide, stearinezuur

#### *Filmomhulling:*

Rood ijzeroxide (E 172)\*, geel ijzeroxide (E 172)\*\* , hydroxypropylmethylcellulose, polyethyleenglycol 400; talk, titanium dioxide (E 171)

\* alleen in 0.100 mg desogestrel/0.030 mg ethinylestradiol tabletten

\*\* alleen in 0.050 mg desogestrel/0.035 mg ethinylestradiol tabletten

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven 30°C.

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking.

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

De doordrukstrip is een PVC/Al strip, gemaakt van aluminiumfolie voorzien van een heat-seal coating en een PVC film. Elke strip bevat 21 tabletten en is verpakt in een bedrukt aluminium sachet. De sachets zijn verpakt in een bedrukt kartonnen doosje tezamen met de bijsluiter (1, 3 of 6 sachets per doosje).

## **6.6 Instructies voor gebruik en verwerking**

Niet van toepassing.

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

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

## **9. DATUM VAN EERSTE REGISTRATIE/VERLENGING VAN REGISTRATIE**

## **10. DATUM VAN (GEDEELTELIJKE) WIJZIGING VAN DE TEKST**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<Naam van het middel>, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

<Naam van het middel> is een trifasisch oraal anticonceptivum waarvan:

- elke gele tablet 0.050 mg desogestrel en 0.035 mg ethinylestradiol bevat;
- elke rode tablet 0.100 mg desogestrel en 0.030 mg ethinylestradiol bevat;
- elke witte tablet 0.150 mg desogestrel en 0.030 mg ethinylestradiol bevat;
- de groene tabletten geen actieve ingrediënten bevatten (placebo tabletten).

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

De tabletten zijn rond, biconvex, met een diameter van 5 mm. Aan de ene kant van de tablet staat de tabletcode VR4 (gele tabletten), VR2 (rode tabletten), TR5 (witte tabletten), of KH boven 2 (groene tabletten) en aan de andere kant Organon en een ster.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische Indicaties

Anticonceptie.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### ***Hoe wordt <Naam van het middel> ingenomen***

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen zonodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de verpakking staat aangegeven. Gedurende 28 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen beginnend met de gele tabletten gedurende 7 dagen, vervolgens gedurende 7 dagen de rode tabletten, dan de witte tabletten gedurende 7 dagen en als laatste de groene tabletten (niet-werkzame of placebo tabletten) gedurende 7 dagen. Elke volgende strip begint op de dag na de inname van de laatste placebo tablet. Tijdens de dagen waarop de placebo tabletten worden ingenomen treedt doorgaans een onttrekkingsbloeding op. Deze begint meestal op de tweede of derde dag na de laatste actieve tablet en is niet altijd voorbij op de dag waarop met de volgende strip wordt begonnen.

#### ***Hoe beginnen met <Naam van het middel>***

*Geen hormonaal anticonceptivum [in de voorafgaande maand]*

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

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

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

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

De vrouw mag overschakelen van de minipil wanneer zij wil (van een implantaat op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar in al deze gevallen is het aan te bevelen tijdens de eerste 7 dagen waarop tabletten worden ingenomen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

*Na een abortus in het eerste trimester*

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

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

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie paragraaf 4.6.

Aangeraden wordt om te starten tussen de 21e en 28e dag na de partus of na de abortus in het tweede trimester. Als een vrouw later begint, dan wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van pil-inname aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Mocht in deze situatie inmiddels geslachtsgemeenschap hebben plaatsgevonden, dan moet eerst een eventuele zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met de combinatie-OAC begint.

***Wat te doen na het vergeten van tabletten***

Indien de gebruikster **minder dan 12 uur te laat** met het innemen van een tablet, dan 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 ze **meer dan 12 uur te laat** is met het nemen van een actieve tablet, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. Het beleid voor vergeten tabletten dient dan te worden bepaald op geleide van de volgende twee basisregels:

1. Het innemen van 'actieve tabletten' mag nooit langer dan 7 achtereenvolgende dagen onderbroken worden.
2. 7 dagen ononderbroken 'actieve tablet'-inname zijn noodzakelijk om een adequate onderdrukking van hypothalamus-hypofyse-ovaria-as te bereiken.

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

● **Week 1 (gele tabletten)**

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Bovendien dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel zoals een condoom te worden gebruikt. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de voorafgaande 7 dagen dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. Hoe meer tabletten vergeten zijn en hoe dichter bij het normale placebo-tablet interval, hoe hoger het risico van een zwangerschap.

● **Week 2 (rode tabletten)**

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

● **Week 3 (witte tabletten)**

Het risico van een verminderde betrouwbaarheid is groot door het naderende placebo-tablet interval. 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 twee adviezen volgen en bovendien gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullende voorzorgen te nemen.

1. De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. De volgende strip dient begonnen te worden zodra de actieve tabletten van de vorige ingenomen zijn, dus zonder placebo tabletten in te nemen. De vrouw heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot aan het placebo-tablet interval van de tweede strip maar er kan sprake zijn van spotting of doorbraakbloeding op dagen dat ze actieve tabletten inneemt.
2. De vrouw mag ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van actieve tabletten uit de huidige strip. Ze dient daarna direct verder te gaan met het nemen van placebo tabletten. Het totaal aantal vergeten actieve en placebo tabletten mag nooit 7 overschrijden. Vervolgens gaat ze verder met de volgende strip.

- **Week 4 (groene tabletten)**

De contraceptieve bescherming is niet verminderd, de vrouw dient de tabletten verder op haar gebruikelijke tijdstip in te nemen.

Als een vrouw na het vergeten van actieve tabletten geen onttrekkingsbloeding heeft in het eerstvolgende normale placebo-tablet interval dan moet rekening worden gehouden met een eventuele zwangerschap.

#### ***Wat te doen na overgeven***

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

#### ***De maandelijkse bloeding uitstellen***

Uitstellen van de maandelijkse bloeding is niet een indicatie voor het product. Om toch in uitzonderlijke gevallen een maandelijkse bloeding uit te stellen dient de vrouw zonder placebo-tablet interval door te gaan met de witte tabletten uit een nieuwe strip <Naam van het middel>. Het uitstel kan maximaal 7 dagen bedragen tot het einde van de witte tabletten van de tweede strip. Tijdens de verlenging kan doorbraakbloeding of spotting optreden. Na het gebruikelijke placebo-tablet interval van 7 dagen wordt de reguliere inname van <Naam van het middel> hervat.

Om de menstruatie te verschuiven naar een andere dag van de week dan de vrouw gewoon is, kan men haar aanraden om haar eerstvolgende placebo-tablet interval te verkorten met zoveel dagen als zij wenst. Hoe korter het interval wordt, des te groter wordt ook de kans op het uitblijven van de onttrekkingsbloeding en het optreden van doorbraakbloeding of spotting tijdens het gebruik van de tweede strip (vergelijkbaar met het uitstellen van de menstruatie).

## **4.2 Contraindications**

Combinatie-OAC's mogen niet worden gebruikt in aanwezigheid van een van de hieronder vermelde aandoeningen. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van het 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 (myocard infarct, cerebrovasculair accident) of prodromale aandoeningen (zoals angina pectoris en 'transient ischaemic attack').
- Bekende predispositie voor veneuze of arteriële trombose, zoals bijvoorbeeld geactiveerd proteïne C (APC)-resistentie, antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie, hyperhomocysteinemie en antifosfolipide-antilichamen.
- Diabetes mellitus met vasculaire symptomen;
- De aanwezigheid van een ernstige risicofactor of van meerdere risicofactoren voor veneuze of arteriële trombose kan eveneens een contra-indicatie vormen (zoals vermeld onder 'Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik').

- Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Bestaande levertumor (goed - of kwaadaardig) of een anamnese hiervan.
- Aanwezigheid of een vermoeden van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen van de geslachtsorganen of de mammae, indien deze beïnvloed worden door geslachtshormonen. .
- Endometrium hyperplasie.
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Zwangerschap of een vermoeden daarvan.
- Overgevoeligheid voor de actieve bestanddelen of voor een van de hulpstoffen van <Naam van het middel>.

#### 4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

##### **Waarschuwingen**

Indien er sprake is van een van de hierna vermelde aandoeningen/risicofactoren, moeten voor elke individuele vrouw 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 combinatie-OAC te gaan gebruiken. In geval van verergering of voor het eerst optreden van een van deze toestanden of risicofactoren, moet de vrouw contact opnemen met haar arts. De arts dient dan te overwegen of het gebruik moet worden gestaakt.

##### 1. *Circulatoire aandoeningen*

- Bij gebruik van een combinatie-OAC bestaat een toegenomen risico van veneuze tromboembolische aandoeningen (VTE) in vergelijking met geen gebruik. De incidentie van VTE bedraagt 5-10 gevallen per 100.000 vrouw-gebruiksjaar bij niet-gebruiksters van OAC's. 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 een VTE een dodelijke afloop.
- Uit verschillende epidemiologische onderzoeken is gebleken dat vrouwen die een OAC gebruikten met ethinylestradiol, meestal met een dosis van 30 µg, gecombineerd met een progestageen zoals desogestrel een toegenomen risico van VTE hebben in vergelijking met vrouwen die een OAC gebruikten met minder dan 50 µg ethinylestradiol en het progestageen levonorgestrel.
- Voor producten die 30 µg ethinylestradiol bevatten gecombineerd met desogestrel of gestodeen wordt, in vergelijking met producten die minder dan 50 µg ethinylestradiol en levonorgestrel bevatten, het totale relatieve risico van VTE geschat op 1.5 tot 2.0. De incidentie van een VTE bij OAC's die levonorgestrel met minder dan 50 µg ethinylestradiol bevatten, bedraagt ongeveer 20 gevallen per 100.000 vrouw-gebruiksjaar. Bij <Naam van het middel> ligt de incidentie ongeveer op 30-40 gevallen per 100.000 vrouw-gebruiksjaar: oftewel 10 tot 20 extra gevallen per 100.000 vrouw-gebruiksjaar. De impact van het relatieve risico van VTE is wat betreft het aantal additionele gevallen het grootst in het allereerste jaar dat een vrouw een dergelijk combinatie-OAC gebruikt. Het risico van VTE is in deze periode voor alle gecombineerde OAC's het hoogst.
- Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties neemt toe met:
  - toenemende leeftijd;
  - een positieve familieanamnese (veneuze trombo-embolie ooit op relatief jonge leeftijd bij een eerstegraadsfamilielid). Bij het vermoeden van een erfelijke predispositie moet de vrouw voor advies worden doorverwezen naar een specialist voordat wordt besloten of zij hormonale anticonceptiva kan gaan gebruiken.
  - obesitas (body mass index groter dan 30 kg/m<sup>2</sup>);
  - langdurige immobilisatie, een grote operatie, een operatie aan de benen en grote traumata. In deze situaties wordt geadviseerd het gebruik van de combinatie-OAC te staken (bij electieve



- operaties tenminste 4 weken van tevoren) en niet eerder te hervatten dan twee weken na volledige mobilisatie.
- en mogelijk ook bij spontane oppervlakkige flebitis en varicosis. Over een mogelijke rol hiervan met betrekking tot het ontstaan of bevorderen van diepe veneuze trombose bestaat geen consensus.
  - Het gebruik van combinatie-OAC's is in verband gebracht met een verhoogd risico op acuut myocard infarct (AMI) en beroerte, een risico dat sterk beïnvloed wordt door de eventuele aanwezigheid van andere risico factoren (zoals roken, hoge bloeddruk en leeftijd) (zie ook hieronder). Deze aandoeningen komen zelden voor. Er zijn geen studies verricht naar het risico op AMI bij gebruik van <Naam van het middel>.
  - Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties neemt toe met:
    - toenemende leeftijd;
    - roken (bij zwaarder roken en toenemende leeftijd stijgt het risico verder, vooral bij vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar );
    - dyslipoproteïnemie;
    - obesitas (body mass index groter dan 30 kg/m<sup>2</sup>);
    - hypertensie;
    - een valvulaire hartaandoening;
    - atriumfibrillatie;
    - een positieve familieanamnese (arteriële trombo-embolie ooit op relatief jonge leeftijd bij een eerstegraadsfamilielid). Bij verdenking van een erfelijke predispositie dient de vrouw voor advies te worden doorverwezen naar een specialist voordat wordt besloten of zij hormonale anticonceptiva kan gaan gebruiken.
  - Uiterst zelden is bij gebruiksters van een combinatie-OAC trombose gerapporteerd in andere bloedvaten, b.v. in aders en slagaders in de lever, het mesenterium, de nieren of de retina. Er bestaat geen consensus of het optreden van deze tromboses verband houdt met het gebruik van het combinatie-OAC.
  - Symptomen van een veneuze of arteriële trombose kunnen zijn: pijn en / of een zwelling in één van de benen; plotselinge hevige pijn in de borst, al dan niet uitstralend naar de linkerarm; plotselinge ademnood; plotselinge hoestaanval; elke ongewone, ernstige, langdurige hoofdpijn; plots geheel of gedeeltelijk verlies van het gezichtsvermogen; dubbelzien; moeizaam spreken of afasie; duizeligheid; collaps met of zonder focaal epileptisch insult; spierzwakte of een zeer uitgesproken gevoelloosheid die plotseling optreedt aan één kant of in een gedeelte van het lichaam; stoornis van de motoriek; acute buik.
  - Andere aandoeningen waarbij vaatstoornissen kunnen optreden zijn diabetes mellitus, gegeneraliseerde lupus erythematoses, hemolytisch uremisch syndroom en chronische inflammatoire darmziekten (Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte.
  - Het verhoogde risico van trombo-embolie in het puerperium moet in aanmerking genomen worden (zie paragraaf 4.6. voor informatie over 'Zwangerschap en borstvoeding').
  - Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine-aanvallen tijdens combinatie-OAC gebruik (hetgeen prodromaal kan zijn voor een cerebrovasculair accident) kan een reden zijn om onmiddellijk met het combinatie-OAC gebruik te stoppen.
  - Biochemische factoren die kunnen wijzen op een erfelijke of verworven predispositie voor veneuze of arteriële trombose zijn geactiveerd proteïne C (APC)-resistentie, hyperhomocysteïnemie, antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie en antifosfolipide-antilichamen (anticardiopiline-antilichamen, lupus anticoagulans).
  - Bij het beoordelen van de voor- en nadelen moet de arts er rekening mee houden dat een afdoende behandeling van een aandoening het daarmee gepaard gaande tromboserisico kan verlagen, en dat het met zwangerschap gepaard gaande risico hoger is dan dat verbonden met het gebruik van een combinatie-OAC.

## 2. Tumoren

- In sommige epidemiologische studies is een verhoogd risico voor cervixcarcinoom gerapporteerd bij vrouwen die langdurig een combinatie-OAC gebruiken, maar er is verschil van mening over de

mate waarin dit is toe te schrijven aan versturende effecten zoals seksueel gedrag en het vóórkomen van het humaan papilloma virus (HPV).

- Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft laten zien dat bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnostiseerd (RR = 1.24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij 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 studies verschaffen geen bewijs voor een causaal verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker in combinatie-OAC gebruiksters, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnostiseerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnostiseerd 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 zeldzamer gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een intra-abdominale bloeding.

### 3. *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. Een relatie tussen combinatie-OAC gebruik en klinische hypertensie is niet aangetoond. Wanneer echter tijdens combinatie-OAC gebruik aanhoudende klinisch significante hypertensie tot ontwikkeling komt, dan is het verstandig dat de arts gebruik van het combinatie-OAC stopt en de hypertensie behandelt. Voor zover van toepassing kan combinatie-OAC gebruik hervat worden wanneer met antihypertensieve behandeling normale bloeddrukwaarden kunnen worden bereikt.
- Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens zowel zwangerschap als tijdens gebruik van combinatie-OAC's, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: aan cholestase gerelateerde geelzucht en/of pruritus; galstenen; porfyrie; gegeneraliseerde lupus erythematoses; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.
- 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 OAC-gebruik 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 combinatie-OAC gebruiken. Echter, vrouwen met diabetes moeten tijdens OAC-gebruik onder zorgvuldige controle blijven.
- De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn in verband gebracht met combinatie-OAC gebruik.
- 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.

Bij het voorschrijven van dit combinatie-OAC moet met bovenstaande informatie rekening worden gehouden. Deze informatie moet in overweging worden genomen bij het bepalen van de methode(n) van anticonceptie.

### **Medisch onderzoek en controle**

Voordat met <Naam van het middel> wordt begonnen of wanneer het gebruik wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief een familie anamnese) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en lichamelijk onderzoek moet worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (paragraaf 4.3) en waarschuwingen (in paragraaf 4.4). De vrouw dient er op gewezen te worden de bijsluiter goed te lezen en de daarin gemelde adviezen op te volgen. De frequentie en aard van periodiek vervolgonderzoek moet gebaseerd zijn op gevestigde praktijkrichtlijnen en aangepast aan de individuele vrouw.

Men moet de vrouw erop wijzen dat orale contraceptiva geen bescherming bieden 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 (paragraaf 4.2), overgeven (paragraaf 4.2), of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (paragraaf 4.5).

Fytotherapeutica die Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten moeten niet gebruikt worden tijdens het gebruik van <Naam van het middel>, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van <Naam van het middel> (zie paragraaf 4.5 Interacties).

### **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.

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

Bij sommige vrouwen kan het voorkomen dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens het placebo-tablet interval. 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**

### **Interacties**

Interacties met geneesmiddelen die leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen kunnen doorbraakbloedingen en zwangerschap tot gevolg hebben. Dit is aangetoond voor hydantoïnen, barbituraten, primidon, carbamazepine en rifampicine; en wordt vermoed voor oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, ritonavir en griseofulvine. Het mechanisme van deze interacties blijkt gebaseerd te zijn op de leverenzyminducerende eigenschappen van deze geneesmiddelen. In het algemeen duurt het 2-3 weken voordat de enzyminductie maximaal is, maar vervolgens kan deze na het stoppen van de therapie nog wel 4 weken aanhouden.

Er zijn ook zwangerschappen gerapporteerd bij gebruik van antibiotica, zoals ampicillines en tetracyclines. Het mechanisme van dit effect is niet opgehelderd.

Vrouwen die een kortdurende behandeling met één van de bovengenoemde geneesmiddelen of klassen van geneesmiddelen ondergaan moeten naast het combinatie-OAC tijdelijk een barrièremiddel

gebruiken, en wel tijdens de behandelingsperiode en nog 7 dagen daarna. Vrouwen die rifampicine gebruiken dienen naast het combinatie-OAC een barrièremiddel te gebruiken tijdens de periode dat rifampicine wordt toegediend en gedurende 28 dagen na de beëindiging ervan. Als de gelijktijdige behandeling voorbij het einde van de tabletten in de combinatie-OAC strip voortduurt dan moet met de volgende strip gestart worden, zonder het gebruikelijke placebo-tablet interval.

Met betrekking tot vrouwen die een langdurige behandeling met een leverenzyminducerend geneesmiddel ondergaan, wordt door deskundigen aanbevolen de anticonceptieve steroïddosis te verhogen. Als een hogere dosis niet gewenst is of onbevredigend of onbetrouwbaar lijkt, bijvoorbeeld als er onregelmatige bloedingen optreden, moet een andere anticonceptieve methode worden aangeraden.

Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) moet niet gelijktijdig met dit geneesmiddel gebruikt worden, daar dit kan leiden tot een verminderde werking van het anticonceptiemiddel. Er is melding gemaakt van doorbraakbloeding en onbedoelde zwangerschappen. Dit is het gevolg van (lever) enzyminductie door Sint Janskruid. Het inductieve effect kan nog tenminste 2 weken voortduren nadat de behandeling met Sint Janskruid is gestaakt.

### ***Laboratoriumbepalingen***

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

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Het gebruik van combinatie-OAC's is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap. De meeste epidemiologische studies laten noch een toegenomen risico voor aangeboren afwijkingen zien bij kinderen van wie de moeder een combinatie-OAC gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap, noch een teratogeen effect wanneer combinatie-OAC's onbedoeld tijdens de vroege zwangerschap waren gebruikt.

De lactatie kan worden beïnvloed door combinatie-OAC's omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan wijzigen. Daarom wordt het gebruik van combinatie-OAC's 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, maar er is geen bewijs dat dit een nadelige invloed heeft op de gezondheid van het kind.

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

Er zijn geen effecten waargenomen op het vermogen om machines te bedienen en op de rijvaardigheid.

## **4.8 Ongewenste effecten**

### ***Ernstige ongewenste effecten***

Er is een toegenomen risico van veneuze thrombo-embolie voor alle vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken. Voor informatie over verschillen in risico tussen combinatie orale contraceptiva en voor andere ernstige ongewenste effecten, zie paragraaf 4.4.

### ***Andere ongewenste effecten***

De volgende ongewenste effecten zijn gerapporteerd in gebruiksters van combinatie-OAC's:

Borst: gevoelige of pijnlijke borsten; afscheiding uit de borsten;  
Centraal zenuwstelsel: hoofdpijn; migraine; verandering in libido; depressieve stemmingen;

|                  |   |
|------------------|---|
| Ogen:            | intolerantie voor contactlenzen;  |
| Maag/darmkanaal: | misselijkheid; braken;  |
| Urogenitaal:     | veranderingen in vaginale afscheiding;  |
| Huid:            | diverse huidaandoeningen (b.v. erythema nodosum, erythema multiforme, fotosensibiliteit, uitslag) |
| Overige:         | vochtretentie; verandering in lichaamsgewicht; overgevoelighedsreactie.                           |

#### 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 symptomatisch.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-classificatie G03AB05

De contraceptieve werking van combinatie-OAC's berust op een samenspel van verschillen factoren, waarvan de ovulatierekking en de veranderingen in het cervixslijm als de belangrijkste worden gezien. Naast bescherming tegen zwangerschap biedt het gebruik van combinatie-OAC's verschillende andere voordelen, die samen met de nadelen (zie 'Waarschuwingen', 'Ongewenste effecten') van belang zijn bij de keuze van een geschikte methode van geboorteregeling. De cyclus is regelmatiger en de menstruatie is vaak minder pijnlijk en gaat gepaard met minder bloedverlies. Het gevolg daarvan is een lagere incidentie van ijzerebreksanemie. Verder zijn er, bij gebruik van de hogergedoseerde combinatie-OAC's (50 µg ethinylestradiol), aanwijzingen voor een kleinere kans op het krijgen van fibrocysteuze mammatumoren, ovariumcysten, ontstekingen in het kleine bekken (PID), ectopische zwangerschap en endometrium- en ovariumkanker. Het moet nog worden bevestigd of dit ook geldt voor de lagergedoseerde combinatie-OAC's.

Klinische studies hebben laten zien dat <Naam van het middel> de androgene parameters 3- $\alpha$  androsteendiol-glucuronide, androsteendion, DHEA-S en vrij testosteron significant vermindert.

#### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

##### Desogestrel

###### Absorptie

Desogestrel (DSG) wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd en omgezet in etonogestrel. Maximale plasmaconcentraties van ongeveer 1.5 ng/ml (eerste week) to 5 ng/ml (derde week) worden na ongeveer 1.5 uur bereikt. De biobeschikbaarheid is 62-81%.

###### Distributie

Etonogestrel wordt gebonden aan serumalbumine en sexhormoonbindend globuline (SHBG). Slechts 2-4 % van de totale serumconcentratie is aanwezig als vrij steroïd, 40-70 % wordt specifiek gebonden aan SHBG. De door ethinylestradiol veroorzaakte toename in SHBG beïnvloedt de distributie over de serumeiwitten en veroorzaakt een toename van de aan SHBG-gebonden fractie en een afname van de aan albumine gebonden fractie. Het verdelingsvolume van desogestrel is 1.5 l/kg.

###### Metabolisme

Etonogestrel wordt volledig gemetaboliseerd via de bekende routes voor steroïdmetabolisme. De klaring van etonogestrel uit serum is ongeveer 2 ml/min/kg. Er is geen interactie gevonden met het gelijktijdig toegediende ethinylestradiol.

### *Eliminatie*

De serumconcentratie van etonogestrel neemt in twee fasen af. De terminale eliminatiefase wordt gekarakteriseerd door een halfwaardetijd van ongeveer 30 uur. Desogestrel en zijn metabolieten worden uitgescheiden met een urinaire / biliaire verdelingsratio van ongeveer 6:4.

### *Steady-State*

De farmacokinetiek van etonogestrel wordt beïnvloed door SHBG-spiegels, welke onder invloed van ethinylestradiol met een factor 3 toenemen. Na dagelijks orale toediening nemen de serumspiegels van etonogestrel toe met een factor 2-3 en bereiken een evenwichtsconcentratie (steady-state) tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus.

## **Ethinylestradiol**

### *Absorptie*

Ethinylestradiol (EE) wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties van ongeveer 80 pg/ml worden binnen 1-2 uur bereikt. Als gevolg van conjugatie en metabolisme tijdens de eerste leverpassage ('first-pass effect') is de absolute biobeschikbaarheid ongeveer 60%.

### *Distributie*

Ethinylestradiol wordt sterk maar niet specifiek gebonden aan serumalbumine (ongeveer 98,5 %) en veroorzaakt een toename van de serumconcentraties van SHBG. Het verdelingsvolume is op ongeveer 5 l/kg bepaald.

### *Metabolisme*

Ethinylestradiol ondergaat presystemische conjugatie, zowel in het dunne darmslijmvlies als in de lever. Ethinylestradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie maar er wordt een grote verscheidenheid aan gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd en deze komen voor als vrije metabolieten of als glucuronide- of sulfaatconjugaten. De klaring van ethinylestradiol uit serum is ongeveer 5 ml/min/kg.

### *Eliminatie*

De serumconcentratie van ethinylestradiol neemt in 2 fasen af; de terminale eliminatiefase wordt gekarakteriseerd door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Er wordt geen onveranderd ethinylestradiol uitgescheiden. De metabolieten van ethinylestradiol worden uitgescheiden met een urinaire / biliaire verdelingsratio van ongeveer 4:6. De halfwaardetijd voor de uitscheiding van metabolieten is ongeveer 1 dag.

### *Steady-state*

De evenwichtsconcentratie wordt na 3-4 dagen bereikt; de serumspiegels van ethinylestradiol zijn dan 30-40 % hoger in vergelijking met een enkelvoudige dosis.

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

Preklinische gegevens laten geen bijzonder risico voor de mens zien wanneer combinatie-OAC's volgens de instructies worden gebruikt. Deze conclusie is gebaseerd op conventionele toxiciteitstudies met herhaalde dosering, genotoxiciteitstudies, carcinogeniteitstudies en reproductietoxiciteitstudies. Echter men dient te bedenken dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoon-afhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Tabletkern actieve tabletten:*

dl- $\alpha$ -tocoferol, lactosemonohydraat, aardappelzetmeel, polyvidon, colloïdaal anhydrisch siliciumdioxide, stearinezuur

*Tabletkern placebo tabletten:*

Lactosemonohydraat, magnesiumstearaat, maïszetmeel

*Filmomhulling*

Rood ijzeroxide (E 172)\*, geel ijzeroxide (E 172)\*\*, hydroxypropylmethylcellulose, indigotinelak (E 132)\*\*\*, polyethyleenglycol 400; talk, titanium dioxide (E 171)

\* alleen in 0.100 mg desogestrel/0.030 mg ethinylestradiol tabletten

\*\* alleen in 0.050 mg desogestrel/0.035 mg ethinylestradiol tabletten

\*\*\* alleen in placebo tabletten

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Niet bewaren boven 30°C.

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking.

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

De doordrukstrip is een PVC/Al strip, gemaakt van aluminiumfolie voorzien van een heat-seal coating en een PVC film. Elke strip bevat 28 tabletten en is verpakt in een bedrukt aluminium sachet. De sachets zijn verpakt in een bedrukt kartonnen doosje tezamen met de bijsluiter (1, 3 of 6 sachets per doosje).

### **6.6 Instructies voor gebruik en verwerking**

Niet van toepassing.

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

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

## **9. DATUM VAN EERSTE REGISTRATIE/VERLENGING VAN REGISTRATIE**

## **10. DATUM VAN (GEDEELTELIJKE) WIJZIGING VAN DE TEKST**