

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed 0,02/0,15 mg, tabletten  
Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed 0,03/0,15 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 0,02/0,15 mg tablet bevat 150 microgram desogestrel en 20 microgram ethinylestradiol.  
Elke 0,03/0,15 mg tablet bevat 150 microgram desogestrel en 30 microgram ethinylestradiol.

### Hulpstof met bekend effect:

*Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed 0,02/0,15 mg*  
Elke tablet bevat 58 mg lactose.

*Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed 0,03/0,15 mg*  
Elke tablet bevat 58 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Elke Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed 0,02/0,15 mg tablet is rond, wit tot beige, 5,00 mm, niet omhuld, biconvex, met de ingeslagen code '141' aan één zijde en de andere zijde blanco.

Elke Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed 0,03/0,15 mg tablet is rond, wit tot beige, 5,00 mm, niet omhuld, biconvex, met de ingeslagen code '142' aan één zijde en de andere zijde blanco.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie

Bij de beslissing om Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE met Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### 4.2 Dosering en wijze en toediening

Dosering

**Hoe Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed te gebruiken**

De tabletten moeten dagelijks rond dezelfde tijd worden ingenomen, indien nodig met een beetje vloeistof, in de volgorde die op de strip wordt getoond. 21 dagen lang wordt elke dag een tablet ingenomen. Na een tabletvrij interval van 7 dagen, waarin meestal een onttrekkingsbloeding optreedt, wordt met een volgende strip gestart. De onttrekkingsbloeding begint meestal op dag 2-3 na de laatste tablet en houdt mogelijk nog aan als met de volgende strip wordt begonnen.

### **Hoe met Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed te beginnen**

- *Geen hormonale anticonceptiva gebruikt (in de afgelopen maand)*

Het innemen van tabletten moet beginnen op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw (d.w.z. de eerste dag van haar menstruele bloeding). Met het innemen van tabletten mag ook worden begonnen op dag 2-5, maar voor de eerste cyclus wordt gelijktijdig gebruik van een barrièremethode gedurende de eerste 7 dagen van tabletinname aanbevolen.

- *Overstap van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC), vaginale ring of transdermale pleister)*

De vrouw start bij voorkeur met Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed op de dag na de laatste actieve tablet (de laatste tablet met de werkzame stoffen) van haar vorig combinatie-OAC, maar niet later dan de dag na het gebruikelijke interval zonder tabletten of met placebotabletten van haar vorig combinatie-OAC. Als een vaginale ring of transdermale pleister gebruikt is, start de vrouw met Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed bij voorkeur op de dag dat deze wordt verwijderd, maar niet later dan wanneer deze weer geplaatst zou moeten worden. In geen geval mag de hormoonvrije periode van haar vorige methode verlengd worden tot voorbij de aanbevolen duur.

Indien de vrouw haar vorige gecombineerde hormonale anticonceptiemethode gedurende de voorafgaande 7 dagen consequent en correct heeft toegepast en het redelijkerwijs zeker is dat zij niet zwanger is, mag ze bovendien op iedere dag van de cyclus van haar vorige gecombineerde hormonale anticonceptiemethode overschakelen op Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed.

Mogelijk zijn niet alle beschreven anticonceptiemethoden (vaginale ring, transdermale pleister) verkrijgbaar in alle EU landen.

- *Overstap van een methode met alleen progestageen (minipil, injectie, implantaat) of van een spiraaltje dat progestageen afgeeft*

De vrouw kan elke dag overstappen van de minipil (van een implantaat of spiraaltje op de dag van verwijdering; van een injectie als de volgende injectie toegediend zou moeten worden) maar moet in al deze gevallen geadviseerd worden om daarnaast gedurende de eerste 7 dagen van tabletgebruik een aanvullende barrièremethode te gebruiken.

- *Na abortus in het eerste trimester*

De vrouw mag direct beginnen. In dat geval hoeft zij geen extra anticonceptie toe te passen.

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

De vrouw moet geadviseerd worden om **te beginnen** op dag 21 tot 28 na de bevalling of abortus in het tweede trimester. Als zij later begint, moet de vrouw geadviseerd worden om gedurende de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremethode te gebruiken. Maar als geslachtsgemeenschap al heeft plaatsgevonden,

moet zwangerschap vóór de feitelijke start van het gebruik van het combinatie-OAC worden uitgesloten, of de vrouw moet haar eerste menstruatie afwachten.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

### **Wat te doen als tabletten zijn vergeten**

Als de gebruikster **minder dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, is de anticonceptieve bescherming niet verminderd.

De vrouw moet de tablet innemen zodra zij hieraan denkt en moet volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip innemen.

Als ze **meer dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, kan de anticonceptieve bescherming verminderd zijn. Bij vergeten tabletten gelden de volgende twee basisregels:

1. het innemen van tabletten mag nooit langer worden onderbroken dan 7 dagen
2. voor adequate onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as is minimaal 7 dagen ononderbroken tabletinname vereist.

In de dagelijkse praktijk kan dus het volgende advies worden gegeven:

- *Week 1*

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij hieraan denkt, zelfs als dat betekent dat ze twee tabletten tegelijkertijd inneemt. Volgende tabletten neemt ze op het gebruikelijke tijdstip in. Daarnaast moet de eerstvolgende 7 dagen een barrièremethode worden gebruikt zoals een condoom. Als in de voorgaande 7 dagen gemeenschap heeft plaatsgevonden, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap. Hoe meer tabletten vergeten zijn en hoe dichter bij het normale tabletvrije interval, des te hoger de kans op zwangerschap.

- *Week 2*

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra ze hieraan denkt, zelfs als dit betekent dat ze twee tabletten tegelijkertijd inneemt. Volgende tabletten neemt ze op het gebruikelijke tijdstip in. Als de vrouw op de 7 dagen vóór de eerste vergeten tablet haar tabletten correct heeft ingenomen, hoeft zij geen extra anticonceptie toe te passen. Maar als zij meer dan 1 tablet heeft vergeten, moet de vrouw aangeraden worden om 7 dagen lang extra anticonceptie te gebruiken.

- *Week 3*

Gezien het naderende tabletvrije interval van 7 dagen, is de kans groot dat de betrouwbaarheid verminderd is. Maar door het innameschema van de tabletten aan te passen kan vermindering van de anticonceptieve bescherming nog steeds worden voorkomen. Door voor één van de twee volgende opties te kiezen, hoeft er geen extra anticonceptie te worden toegepast, mits de vrouw op de 7 dagen vóór de eerste vergeten tablet alle tabletten correct heeft ingenomen. Als dat niet het geval is, moet ze voor de eerste van de twee opties kiezen en de eerstvolgende 7 dagen daarnaast ook extra anticonceptie te gebruiken.

1. De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra ze hieraan denkt, zelfs als dit betekent dat ze twee tabletten tegelijkertijd inneemt. Volgende tabletten neemt ze op het gebruikelijke tijdstip in. De volgende strip moet worden gestart zodra de huidige strip op is, dus er moet geen tijdruimte zijn tussen twee strips. De gebruikster zal waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding krijgen tot het einde van de tweede strip, maar op dagen dat zij de tabletten inneemt kan zij wel spotting of doorbraakbloedingen krijgen.

2. De gebruikster mag ook geadviseerd worden 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 dat zij tabletten was vergeten, en dan met de volgende strip doorgaan.

Als de vrouw tabletten heeft vergeten en tijdens het eerste normale tabletvrije interval geen onttrekkingsbloeding krijgt, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap.

### **Wat te doen bij gastro-intestinale stoornissen**

Als er ernstige gastro-intestinale stoornissen optreden (bijvoorbeeld braken of diarree) kan de absorptie onvolledig zijn en moet aanvullende anticonceptie worden toegepast. Als het braken binnen 3-4 uur na inname van een tablet optreedt, moet een nieuwe (vervangende) tablet zo snel mogelijk worden ingenomen. De nieuwe tablet moet waar mogelijk binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname worden ingenomen. Als er meer dan 12 uur voorbij gaat, geldt het advies voor gemiste tabletten onder “Wat te doen als tabletten zijn vergeten”. Als de vrouw haar normale innameschema voor de tabletten niet wil aanpassen, moet zij de extra tablet(ten) uit een andere strip innemen.

### **Een onttrekkingsbloeding uitstellen**

Uitstellen van de maandelijkse bloeding is geen indicatie voor het product. Om toch, in uitzonderlijke gevallen, de menstruatie uit te stellen, kan de gebruikster zonder tabletvrije periode met een volgende strip Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed doorgaan. Dit uitstel kan zolang als gewenst worden voortgezet, maar niet langer dan het einde van de tweede strip. Tijdens het uitstel kan de vrouw doorbraakbloedingen of spotting krijgen. Na het gebruikelijke tabletvrije interval van 7 dagen wordt regelmatige inname van Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed hervat.

Om de menstruatie op te schuiven naar een andere dag van de week dan in haar huidige schema, kan de vrouw geadviseerd worden om het komende tabletvrije interval met zoveel dagen als zij zelf wil te bekorten. Hoe korter het interval, hoe groter de kans dat ze geen onttrekkingsbloeding krijgt en tijdens gebruik van de volgende strip een doorbraakbloeding of spotting krijgt (net als met het uitstellen van een menstruatie).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van desogestrel/ethinylestradiol bij adolescenten jonger dan 18 jaar is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik

### **4.3 Contra-indicaties**

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens gebruik van het combinatie-OAC, moet het gebruik van het geneesmiddel direct worden stopgezet.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
  - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
  - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)

- Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
  - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
  - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. *transient ischaemic attack* (TIA))
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardioline-antistoffen, lupusanticoagulans)
  - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
  - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
    - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
    - ernstige hypertensie
    - ernstige dislipoproteïnemie
- Pancreatitis of voorgeschiedenis daarvan, indien samenhangend met ernstige hypertriglyceridemie,
- Ernstig leverlijden, nu of in het verleden, zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn,
- Levertumoren (benigne of maligne), nu of in het verleden.
- Bekende of vermoede, door geslachtshormonen beïnvloede maligniteiten (bv. van de geslachtsorganen of de borsten),
- Niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding,
- Endometriumhyperplasie.
- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### **Waarschuwingen**

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed geschikt is.

In het geval van verergering of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw het advies te krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed moet worden gestaakt.

##### **Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)**

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of**

**norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed, kunnen tot twee keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico van VTE mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**

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

Naar schatting<sup>1</sup> zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een desogestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6<sup>2</sup> vrouwen die een levonorgestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

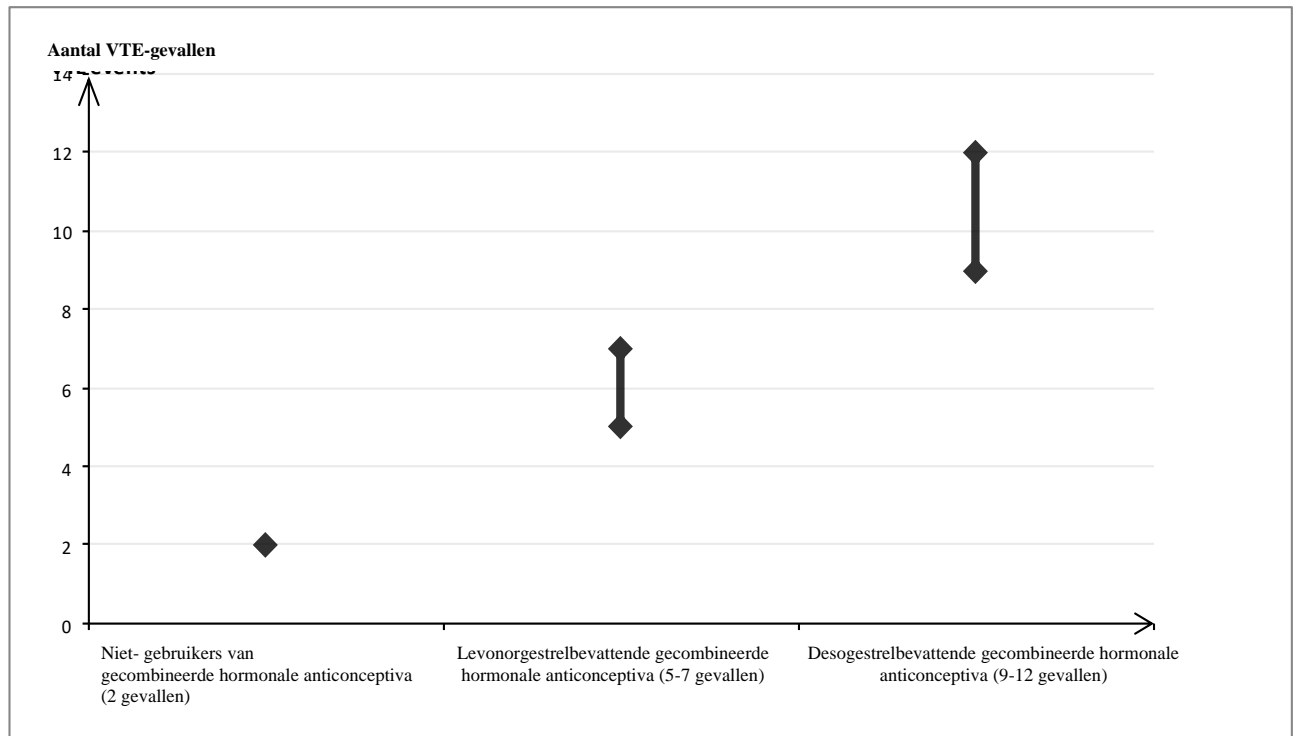
VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

---

<sup>1</sup> Deze incidenties werden geschat op basis van alle epidemiologische onderzoeksgegevens samen, met gebruik van relatieve risico's voor de verschillende producten, vergeleken met levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva.

<sup>2</sup> Middelste punt van het bereik ('*mid-point of range*') van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

### Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar



In extreem zelden voorkomende gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën.

#### **Risicofactoren voor VTE**

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie de tabel).

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

**Tabel: Risicofactoren voor VTE**

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.

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

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

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

### **Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)**

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

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):



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

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

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

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

Het plaatsvinden van een of meer van deze symptomen, kan een reden zijn tot onmiddellijke stopzetting van Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed.

### **Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)**

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

### **Risicofactoren voor ATE**

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

**Tabel: Risicofactoren voor ATE**

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

**Symptomen van ATE**

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen;
- plotselinge moeite met zien in één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- verminderd bewustzijn, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):

- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, indigestie of naar adem snakken;
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

De aanwezigheid van een ernstige risicofactor of meerdere risicofactoren voor veneus respectievelijk arterieel lijden, kan ook een contra-indicatie vormen. De mogelijkheid van stollingsremmende therapie moet ook in overweging worden genomen. Gebruiksters van het combinatie-OAC moet specifiek geïnformeerd worden dat ze in geval van verschijnselen van mogelijke trombose contact moeten opnemen met hun arts. Als trombose vermoed of bevestigd wordt, moet het gebruik van het combinatie-OAC worden stopgezet. Een adequate alternatieve anticonceptie moet worden ingesteld vanwege de teratogeniteit van stollingsremmende therapie (coumarines).

### **Tumoren**

Epidemiologische studies tonen aan dat langdurig gebruik van OAC's een risicofactor vormt voor de ontwikkeling van cervixcarcinoom bij vrouwen die met het humaan papilloma virus (HPV) geïnfecteerd zijn. Er is echter nog steeds onduidelijkheid over de mate waarin dit effect is toe te schrijven aan vertekende factoren (bijvoorbeeld verschillen in het aantal seksuele contacten of het gebruik van barrièremiddelen).

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 gediagnosticeerd (RR = 1,24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben, klein ten opzichte van het levenslange risico van borstkanker. Deze studies geven geen bewijzen voor causaliteit. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij combinatie-OAC-gebruiksters, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.

Bij gebruiksters van combinatie-OAC's zijn zeldzame gevallen van goedaardige levertumoren en nog zeldzamer gevallen van kwaadaardige levertumoren gerapporteerd. 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.

### **Andere aandoeningen**

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familie-anamnese 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 directe stopzetting van een combinatie-OAC gerechtvaardigd. Een definitieve relatie tussen het gebruik van combinatie-OAC's 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. Waar dat passend wordt geacht, kan het gebruik van het combinatie-OAC worden hervat als met antihypertensieve therapie normale bloeddrukwaarden kunnen worden bereikt.

Over de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het 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; vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijke of verworven angio-oedeem opwekken of verergeren.

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het gebruik van een combinatie-OAC 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 bij diabetespatiënten die combinatie-OAC's gebruiken. Echter, vrouwen met diabetes moeten tijdens het gebruik van een combinatie-OAC onder zorgvuldige controle blijven, vooral tijdens het begin van het OAC-gebruik.

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

Verergering van endogene depressie, van 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.

Bovenstaande informatie moet in overweging worden genomen bij het bepalen van de methode(n) van anticonceptie.

### **Medisch onderzoek/consultatie**

Voordat met Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over

veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

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

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

### **Verminderde betrouwbaarheid**

De betrouwbaarheid van combinatie-OAC's kan verminderd zijn bij het vergeten in te nemen van tabletten (zie rubriek 4.2. "Wat te doen als tabletten zijn vergeten"), bij gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2 "Wat te doen bij gastro-intestinale stoornissen") of als gelijktijdig andere geneesmiddelen worden gebruikt die de plasmaconcentratie van ethinylestradiol en/of etonogestrel, de actieve metabooliet van desogestrel, verlagen (zie rubriek 4.5).

Fytotherapeutica die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten moeten niet gebruikt worden tijdens het gebruik van Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed (zie rubriek 4.5).

### **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 het onregelmatige bloedverlies langer aanhoudt of pas optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet rekening gehouden worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan 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 rubriek 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 gebruik van het combinatie-OAC wordt voortgezet.

Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

NB: De productinformatie van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

### **Farmacodynamische interacties**

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C-virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3).

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

### ***Effecten van andere geneesmiddelen op desogestrel/ethinylestradiol***

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

### ***Behandeling***

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

### ***Kortdurende behandeling***

Vrouwen onder behandeling met enzyminducerende geneesmiddelen of kruidenmiddelen moeten naast het combinatie-OAC tijdelijk een barrièremiddel gebruiken of een andere methode van anticonceptie kiezen. Het barrièremiddel moet tijdens de duur van de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling gebruikt worden. Indien de geneesmiddelbehandeling langer duurt dan tot het einde van de tabletten in de OAC strip, dient de volgende OAC strip te worden gestart direct na de vorige zonder de gebruikelijke tabletvrije periode.

### ***Lange termijn behandeling***

Bij vrouwen die langdurig met enzym-inducerende werkzame stoffen worden behandeld, wordt nog een betrouwbare, niet-hormonale methode van anticonceptie aanbevolen.

De volgende interacties zijn bekend in de literatuur.

### ***Stoffen die de klaring van ethinylestradiol/desogestrel verhogen (enzyminductie), bijvoorbeeld:***

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

### ***Stoffen met variabele effecten op de klaring van ethinylestradiol/desogestrel***

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

Daarom moet de productinformatie van de gelijktijdig voorgeschreven hiv-/HCV-medicatie worden geraadpleegd om mogelijke interacties en hieraan gerelateerde adviezen te identificeren. Bij enige twijfel

moet een extra barrièremiddel worden gebruikt door vrouwen die met proteaseremmers of niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers worden behandeld.

*Stoffen die de klaring van ethinylestradiol/desogestrel verlagen (enzymremmers)*

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers blijft onbekend. Gelijktijdig gebruik van sterke (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, claritromycine) of matige (bijvoorbeeld fluconazol, diltiazem, erytromycine) CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van oestrogenen of progestagenen, waaronder etonogestrel, verhogen.

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

***Invloed van ethinylestradiol/desogestrel op andere geneesmiddelen***

Combinatie-OAC's kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Hierdoor kunnen de concentraties in plasma en weefsel zowel toenemen (bijvoorbeeld ciclosporine) als afnemen (bijvoorbeeld lamotrigine).

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

**Laboratoriumbepalingen**

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan de uitslagen van bepaalde laboratoriumonderzoeken beïnvloeden, waaronder biochemische parameters van de functie van de lever, schildklier, bijnieren en nieren; plasmaconcentraties van (drager)eiwit, bijvoorbeeld corticosteroid-bindende globuline en lipide/lipoproteïne fracties, parameters van koolhydraatmetabolisme en parameters van stolling en fibrinolyse. Veranderingen blijven over het algemeen binnen het normale laboratoriumbereik.

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Zwangerschap

Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed is niet geïndiceerd bij zwangerschap.

Als er een zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed, moet het gebruik direct gestopt worden. Echter, de meeste epidemiologische studies laten noch een toegenomen risico op 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.

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

Borstvoeding

De borstvoeding kan door het gebruik van combinatie-OAC's worden beïnvloed omdat ze de kwantiteit van de moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan veranderen. Daarom wordt het gebruik van combinatie-OAC's over het algemeen niet aanbevolen totdat de moeder helemaal is gestopt met het geven van borstvoeding. 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 is geen onderzoek verricht naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er zijn bij gebruikers van combinatie-OAC's geen effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen waargenomen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Zoals bij alle combinatie-OAC's, kunnen wijzigingen in het bloeding patroon optreden, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Dit kan in de vorm van een gewijzigde frequentie (uitblijven, lager, hoger of continu), intensiteit (lager of hoger) of duur van de bloeding.

Mogelijk gerelateerde ongewenste effecten die zijn gerapporteerd bij gebruiksters van ethinylestradiol/desogestrel of combinatie-OAC-gebruiksters in het algemeen worden weergegeven in onderstaande tabel<sup>3</sup>. Alle bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeemorgaanklasse en frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) en zelden ( $< 1/1000$ ).

Stelsel/ orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak/Soms	Vaak/Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen				Vaginale candidiase	
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid	Verergering van symptomen van erfelijke en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Vochtretentie		
Psychische stoornissen		Neerslachtigheid Stemmingsverandering	Verminderde libido	Verhoogde libido	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn Duizeligheid Nervositeit	Migraine		
Oogaandoeningen				Contactlens-intolerantie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Otosclerose	
Bloedvataandoeningen		Hypertensie		Trombo-embolie (VTE of ATE)	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Misselijkheid Abdominale pijn	Braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne	Uitslag Urticaria	Erythema nodosum Erythema multiforme	



Systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak/Soms	Vaak/Soms	Zelden	Niet bekend
				Pruritus Alopecia	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Onregel- matige bloedingen	Gevoelige borsten Pijnlijke borsten Amenorroe Metrorragie	Borstvergroting	Vaginale afscheiding Borstafscheiding	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Gewichts- toename			Gewichtsafname	

<sup>3</sup> De meest overeenkomende MedDRA terminologie om een ongewenst effect te beschrijven is gebruikt. Synoniemen en gerelateerde aandoeningen zijn niet genoemd, maar moeten wel in overweging genomen worden.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken en worden ook besproken in rubriek 4.4:

- Hypertensie;
- Hormoonafhankelijke tumoren (bijvoorbeeld lever- of mammaetumoren, baarmoederhalskanker);
- Optreden of verslechtering van aandoeningen waarbij een verband met orale anticonceptiva niet vaststaat: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, migraine, endometriose, uterien myoom, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom, cholestatische geelzucht;
- Chloasma;
- Acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kunnen stopzetting van het gebruik van een OAC vereisen totdat de markers van de leverfunctie normaliseren.
- Exogene oestrogenen kunnen de symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem opwekken of verergeren.

Bij vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken, wordt borstkanker iets vaker geconstateerd. Omdat borstkanker bij vrouwen jonger dan 40 jaar zeldzaam is, is dit hogere aantal gering in verhouding tot het algehele risico op borstkanker. Het is niet bekend of er een oorzakelijk verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's. Voor meer informatie, zie rubriek 4.3 en 4.4.

### Interacties

Doorbraakbloedingen en/of verminderde betrouwbaarheid kunnen het gevolg zijn van interacties van andere geneesmiddelen (enzyminduceerders) met orale contraceptiva (zie rubriek 4.5).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke gevolgen van een overdosis. Symptomen die in dit geval mogelijk kunnen optreden zijn: misselijkheid, braken en, bij jonge meisjes, lichte vaginale bloeding. Er zijn geen antidota en verdere behandeling moet symptomatisch zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie:.. Geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem..  
Progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties, ATC-code: G03AA09

De anticonceptieve werking van combinatie-OAC's is gebaseerd op interactie van verschillende factoren, waarvan remming van de ovulatie en veranderingen van de afscheiding van de cervix de belangrijkste zijn. Naast bescherming tegen zwangerschap hebben combinatie-OAC's verschillende positieve eigenschappen die, naast de negatieve eigenschappen (zie rubrieken 4.4 en 4.8), nuttig kunnen zijn bij de keus van de vorm van anticonceptie. De cyclus is regelmatig en de menstruatie is vaak minder pijnlijk en het bloeden is lichter. Het laatste kan het optreden van ijzertekort verminderen. In het grootste multicenteronderzoek (n=23.258 cycli) wordt de ongecorrigeerde Pearl Index geschat op 0,1 (95 %-betrouwbaarheidsinterval 0,0-0,3). Daarnaast meldde 4,5 % van de vrouwen de afwezigheid van onttrekkingsbloedingen en 9,2 % meldde het optreden van onregelmatige bloeding na 6 behandelingscycli.

Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed is een combinatie-OAC met ethinylestradiol en het progestageen desogestrel.

Ethinylestradiol is een bekend synthetisch oestrogeen.

Desogestrel is een synthetisch progestageen. Na orale toediening heeft het een sterke remmende werking op de ovulatie.

Bij gebruik van de hoger gedoseerde combinatie-OAC's (50 µg ethinylestradiol) is het risico op endometrium- en ovariumkanker verminderd. Of dit ook geldt voor de lager gedoseerde combinatie-OAC's moet nog bevestigd worden.

#### Pediatrische patiënten

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

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### **Desogestrel**

##### Absorptie

Na orale toediening van Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed wordt desogestrel snel en volledig geabsorbeerd en omgezet in etonogestrel. De piekplasmaconcentraties van ongeveer 2 ng/ml worden na 1,5 uur bereikt. De biologische beschikbaarheid is 62-81 %.

##### Distributie

Etonogestrel wordt gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk serum albumine en geslachtshormoonbindend globuline (SHBG). Slechts 2-4 % van de totale serumconcentraties is aanwezig als vrij steroïde, 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.

#### Biotransformatie

Etonogestrel wordt volledig gemetaboliseerd via de bekende routes voor steroïdmetabolisme. Etonogestrel wordt afgebroken en de afbraakproducten worden samengevoegd met sulfaat en glucuroniden. De metabole klaring van etonogestrel uit serum is ongeveer 2 ml/min/kg. Dierstudies hebben aangetoond dat de enterohepatische circulatie niet relevant is voor de gestagene activiteit van desogestrel. Er is geen interactie gevonden met het gelijktijdig toegediende ethinylestradiol.

#### Eliminatie

De serumconcentratie van etonogestrel neemt in twee fasen af. De terminale eliminatiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 30 uur en plasmaklaring varieert van 5.0-9.5 l/uur. Desogestrel en zijn metabolieten worden uitgescheiden in een urinaire/biliaire verhouding van ongeveer 6:4.

#### Lineariteit/niet-lineariteit

De farmacokinetiek van etonogestrel wordt beïnvloed door de SHBG-spiegels, welke onder invloed van ethinylestradiol met een factor drie toenemen. Na dagelijkse orale toediening nemen de serumspiegels van etonogestrel toe met een factor van twee tot drie, waardoor tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus een evenwichtsconcentratie (steadystate) wordt bereikt.

### **Ethinylestradiol**

#### Absorptie

Oraal toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piek serumconcentraties van ongeveer 80 pg/ml worden bereikt binnen 1-2 uur na inname van een eenmalige dosis. De absolute biobeschikbaarheid als gevolg van een presystemische conjugatie en een first-pass metabolisme bedraagt 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.

#### Biotransformatie

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, die voor komen als vrije metabolieten of als glucuronide- of sulfaatconjugaten. De metabole klaring van ethinylestradiol uit serum is ongeveer 5 ml/min/kg. *In vitro* is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en ook een mechanistische remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

#### Eliminatie

De serumconcentratie van ethinylestradiol neemt in 2 fasen af; de terminale eliminatiefase wordt gekenmerkt 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.

#### Lineariteit/niet-lineariteit

De steady-state wordt na 3 tot 4 dagen bereikt, als de geneesmiddelconcentratie in het serum ongeveer 30 tot 40 % hoger is dan na toediening van een eenmalige 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**

all-*rac*-alfa-tocoferol  
Aardappelzetmeel  
Povidon (E1201)  
Stearinezuur (E570)  
Silicium, colloïdaal watervrij (E551)  
Lactose

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke binnenverpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

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

Heldere transparante PVC/PVdC aluminium doordrukstrip met 21 tabletten per kalenderblistersstrip, beschikbaar in verpakkingen met 1x21, 3x21 of 6x21 tabletten. Elke blister is verpakt in een trilaminaire binnenverpakking.

Heldere transparante PVC/PVdC aluminium doordrukstrip met 21 tabletten per kalenderblistersstrip, beschikbaar in verpakkingen met 1x21, 3x21 of 6x21 tabletten. Elke blister is verpakt in een trilaminaire binnenverpakking met een 2g moleculaire zeef.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Zweden

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

Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed 0,02/0,15 mg, tabletten: RVG 108170  
Ethinylestradiol/Desogestrel Xiromed 0,03/0,15 mg, tabletten: RVG 108171

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 augustus 2012  
Datum van laatste hernieuwing: 30 juni 2014

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 12 oktober 2024.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl).