

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rosal 0,03 mg/3 mg, filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 0,03 mg ethinylestradiol en 3 mg drospirenon

Hulpstof met een bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 62 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Gele, ronde filmomhulde tablet.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Orale anticonceptie.

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dosering

#### **Hoe wordt Rosal ingenomen?**

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

#### **Hoe beginnen met Rosal?**

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

De eerste tablet dient op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw te worden ingenomen (dat wil zeggen op de eerste dag van de menstruatie).

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

De vrouw dient bij voorkeur met Rosal te starten op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet met de werkzame bestanddelen) van haar voorgaande combinatie-OAC, maar niet later dan op de dag na het gebruikelijke tabletvrije of placebotablet interval van haar voorgaande combinatie-OAC. Als een vaginale anticonceptivering of een anticonceptiepleister is gebruikt, dient de vrouw bij voorkeur met Rosal te beginnen op de dag van verwijdering, maar niet later dan op de dag waarop de volgende ring of pleister zou moeten worden geplaatst.

- Overschakelen van een progestageenmethode (OAC met alleen een progestageen; injectiepreparaat, implantaat) of progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw mag overschakelen van een OAC met alleen een progestageen wanneer zij wil (van een implantaat of IUS op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar moet in al deze gevallen geadviseerd worden om tijdens de eerste 7 dagen van de tabletinname aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- Na een abortus in het eerste trimester

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

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

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

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.

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

Als een vrouw **minder dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, is de anticonceptieve werking niet verminderd. De vrouw moet deze tablet alsnog innemen zodra zij eraan denkt en op het gebruikelijke tijdstip verdergaan met de resterende tabletten.

Als de vrouw **meer dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. Bij het beleid kunnen de volgende twee basisregels als leidraad dienen:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 achtereenvolgende dagen onderbroken worden.
2. Tabletten moeten 7 dagen zonder onderbreking worden ingenomen om de hypothalamushypofyse-ovariumas voldoende te onderdrukken.

Dienovereenkomstig kunnen in de praktijk de volgende adviezen worden gegeven:

- **Week 1**

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Aanvullend dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen een barrièremiddel, zoals bijvoorbeeld een condoom, te worden gebruikt. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehadt in de 7 dagen vóór het vergeten van de tabletten, dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke

zwangerschap. De kans op zwangerschap wordt groter naarmate er meer tabletten zijn vergeten en deze tabletten korter na het tabletvrije interval zijn vergeten.

- **Week 2**

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

- **Week 3**

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

1. De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Zodra zij klaar is met de huidige strip moet ze doorgaan met de volgende strip, met andere woorden er mag geen onderbreking zijn tussen de strips. De vrouw heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot aan het einde van de tweede strip maar er kan wel spotting of doorbraakbloeding optreden tijdens de innamedagen van deze strip.
2. De vrouw kan ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van tabletten uit de huidige strip. Ze moet dan een tabletvrije periode van maximaal 7 dagen inlassen, inclusief de dagen waarop zij tabletten was vergeten, en vervolgens doorgaan met de volgende strip.

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

### **Advies in het geval van gastro-intestinale stoornissen**

In het geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bijvoorbeeld overgeven of diarree) kan de absorptie gestoord zijn en dienen aanvullende anticonceptiemiddelen te worden gebruikt. Als braken optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een tablet, moet er zo snel mogelijk een nieuwe (vervangende) tablet worden ingenomen. De nieuwe tablet moet binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van tabletinname worden genomen als dit mogelijk is. Als er echter meer dan 12 uur is verstreken, geldt het advies voor het vergeten van tabletten dat in rubriek 4.2 “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.

### **Hoe kan een onttrekkingsbloeding worden uitgesteld?**

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

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

#### *Pediatrische patiënten*

Rosal is alleen geïndiceerd na de menarche. Op basis van epidemiologische gegevens verzameld van meer dan 2000 vrouwelijke adolescenten jonger dan 18 jaar, zijn er geen aanwijzingen dat de veiligheid en de werkzaamheid in deze jonge leeftijdsgroep verschilt van hetgeen bekend was bij vrouwen die ouder zijn dan 18 jaar.

#### *Ouderen*

Ethinylestradiol/Drospirenon Mylan is niet geïndiceerd na de menopauze.

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Ethinylestradiol/Drospirenon Mylan is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige hepatische aandoeningen (zie ook rubriek 4.3 en 5.2).

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Ethinylestradiol/Drospirenon Mylan is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen (zie ook rubriek 4.3 en 5.2).

Wijze van toediening:

Voor oraal gebruik

### **4.3 Contra-indicaties**

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een gecombineerde hormonale anticonceptiva, dan moet het gebruik hiervan onmiddellijk worden gestaakt.

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
  - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
  - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
  - Een hoog risico van veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
  - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
  - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. *transient ischaemic attack* (TIA))
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld 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
- Manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoeningen zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen.
- Manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne).
- Aanwezigheid van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de mammae), of het vermoeden daarvan.
- Vaginale bloedingen waarvan de diagnose niet is gesteld.

Rosal 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 Rosal 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 Rosal moet worden gestaakt.

Als trombose vermoed of bevestigd wordt, moet het gebruik van het gecombineerde hormonale anticonceptivum worden stopgezet. Indien gestart wordt met een stollingsremmende therapie, moet een adequate alternatieve anticonceptie worden ingesteld vanwege de teratogeniciteit van stollingsremmende therapie (coumarines).

- **Circulatiestoornissen**

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

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico van veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals Rosal, 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 Rosal, 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

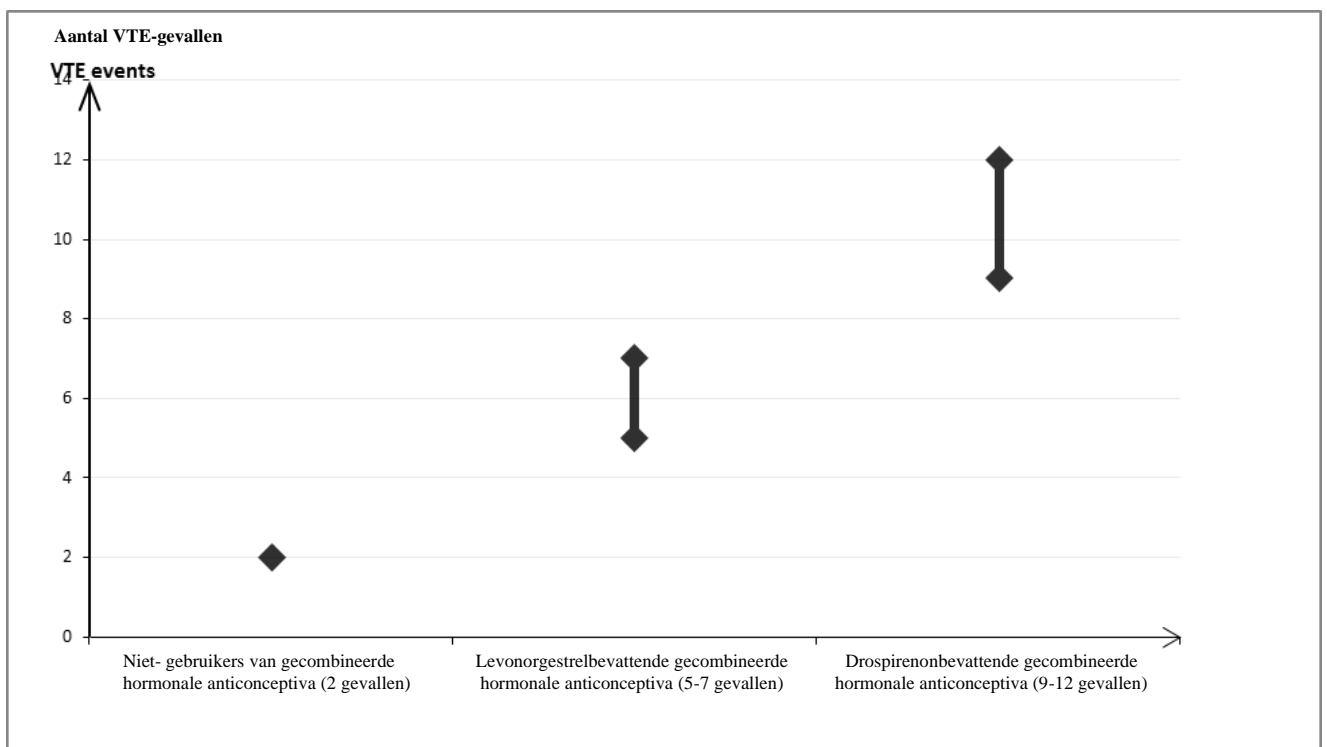
individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).

Naar schatting<sup>1</sup> zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een drospirenonbevattende 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.

**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**

<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

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).

Rosal 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**

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

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

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

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

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

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

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

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

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

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

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

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (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). Rosal 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 (oort 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.

## **Tumoren**

In enkele epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico gemeld op cervixcarcinoom bij vrouwen die lange tijd een combinatie-OAC gebruiken (>5 jaar), maar er blijft onenigheid bestaan over de mate waarin dit gegeven is toe te schrijven aan de versturende factoren van seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft laten zien dat bij vrouwen die nu een combinatie-OAC gebruiken, een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd. Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of recent gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico op borstkanker. Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een combinatie-OAC, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide. Overigens is er een tendens dat borstkanker gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, klinisch minder vergevorderd is dan kanker gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van combinatie-OAC's goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamere 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 abdominale bloeding.

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

## **Andere aandoeningen**

Het progestageen in Rosal is een aldosteronantagonist met kaliumsparende eigenschappen. In het algemeen wordt geen stijging van de kaliumspiegels verwacht. In een klinische studie echter steeg bij sommige patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie de kalium serumspiegel licht, maar niet significant, tijdens drospirenoninname en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende medicatie. Daarom wordt aanbevolen de kalium serumspiegels te controleren tijdens de eerste behandelingscyclus bij patiënten met nierinsufficiëntie bij wie het kalium in het serum vóór de behandeling reeds in het bovenste bereik van de normale waarden valt, met name wanneer zij tevens kaliumsparende medicatie gebruiken. Zie ook rubriek 4.5.

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 zijn gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Alleen in deze zeldzame gevallen is onmiddellijke staking van het gebruik van de combinatie-OAC gerechtvaardigd. Indien bij reeds bestaande hypertensie tijdens het gebruik van een combinatie-OAC, constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op een antihypertensieve therapie reageren, moet het gebruik van het combinatie-OAC worden gestaakt. Indien gewenst kan het gebruik worden hervat als er met de antihypertensieve therapie normale bloeddrukwaarden worden bereikt.

Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van combinatie-OAC's, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematoses (SLE); het hemolytisch uremisch syndroom (HUS); chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

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

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen staking 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, is het nodig het gebruik van een combinatie-OAC te staken.

Hoewel combinatie-OAC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt in diabetespatiënten die een laaggedoseerd combinatie-OAC gebruiken (minder dan 0,05 mg ethinylestradiol). Vrouwen met diabetes moeten echter met name in het begin van het gebruik van combinatie-OAC's onder zorgvuldige controle blijven.

Er is tijdens gebruik van combinatie-OAC's melding gemaakt van een verslechtering van endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en van colitis ulcerosa.

Chloasma kan een enkele maal optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UVstraling te vermijden zolang ze een combinatie-OAC gebruiken.

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.

### **Medisch onderzoek/consultatie**

Voordat met Rosal 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 lichamenlijk 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 Rosal, 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 door bijvoorbeeld het vergeten van tabletten (zie rubriek 4.2), gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2) of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (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 ook 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 het gebruik van het combinatie-OAC wordt voortgezet.

### **Rosal bevat lactose**

Dit geneesmiddel bevat 62 mg lactose per tablet. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Let op! Controleer de voorschriften/bijsluiter van geneesmiddelen die tegelijkertijd worden gebruikt om mogelijke interacties te identificeren.

- Effecten van andere geneesmiddelen op Rosal

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

#### **Beleid bij interactie**

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

#### **Kortdurende behandeling**

Vrouwen onder behandeling met deze geneesmiddelen moeten naast een combinatie-OAC tijdelijk een barrièremiddel gebruiken of een andere anticonceptiemethode kiezen. Het barrièremiddel moet tijdens de duur van de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling gebruikt worden. Als gelijktijdige geneesmiddeltoediening verder reikt dan het einde van de strip, moet de vrouw meteen doorgaan met de volgende strip, zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

#### Langdurige behandeling

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

De volgende interacties zijn gemeld in de literatuur.

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

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

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

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

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

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

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is onbekend.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van het oestrogeen, progestageen of van beide verhogen.

In een multidosedose studie met een combinatie van drospirenon (3 mg/dag) en ethinylestradiol (0,02 mg/dag) en het gelijktijdig gebruik van de sterke CYP3A4 remmer ketoconazol gedurende 10 dagen verhoogde de AUC (0-24 uur) van drospirenon en ethinylestradiol respectievelijk 2,7 keer en 1,4 keer.

Er is aangetoond dat een etoricoxibdosering van 60-120 mg/dag de plasmaconcentratie van ethinylestradiol 1,4 tot 1,6 keer verhoogt bij gelijktijdig gebruik van een combinatie-OAC met 0,035 mg ethinylestradiol.

- Effecten van Rosal op andere geneesmiddelen

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

Op basis van *in vivo* interactieonderzoek bij vrouwelijke vrijwilligers die omeprazol, simvastatine of midazolam gebruiken als indicatorsubstraat, is een klinisch relevante interactie van drospirenon bij

doses van 3 mg met het cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van andere geneesmiddelen onwaarschijnlijk.

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

- Pharmacodynamische interacties

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

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

- Andere vormen van interactie

Bij patiënten zonder renale insufficiëntie werd bij gelijktijdig gebruik van drospirenon en ACE-remmers of NSAID's geen significant effect op het serumkalium gezien. Desalniettemin is gelijktijdig gebruik van Rosal met aldosteronantagonisten of kaliumsparende diuretica niet onderzocht. In dit geval dient het serumkalium tijdens de eerste behandelingscyclus gecontroleerd te worden. Zie ook rubriek 4.4.

- Laboratoriumbepalingen

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaspiegels van (transport-)eiwitten zoals corticosteroïdbindend globuline, lipiden/lipoproteïne fracties en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normale bereik. Drospirenon veroorzaakt een toename van de activiteit van plasmarenine en plasma-aldosteron, als gevolg van zijn lichte antiminerale corticoïde activiteit.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Rosal mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Als zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Rosal, dient verdere inname onmiddellijk gestaakt te worden. Uitgebreide epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat er noch een toegenomen risico is op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder een combinatie-OAC gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap, noch een toegenomen risico op teratogene afwijkingen wanneer een combinatie-OAC werd gebruikt zonder dat de gebruikster wist dat zij zwanger was.

Dierproeven hebben ongewenste effecten tijdens zwangerschap en borstvoeding aangetoond (zie rubriek 5.3). Gebaseerd op deze gegevens bij dieren kunnen ongewenste effecten veroorzaakt door de

hormonale werking van de actieve bestanddelen niet worden uitgesloten. De algemene ervaring met combinatie-OAC's tijdens de zwangerschap leverde echter geen bewijs voor een werkelijk ongewenst effect bij mensen.

De beschikbare gegevens met betrekking tot het gebruik van Rosal tijdens de zwangerschap zijn te beperkt om er conclusies op te baseren over de nadelige effecten van Rosal op de zwangerschap, de gezondheid van de foetus of het pasgeboren kind. Tot dusver zijn er geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.

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

## Borstvoeding

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

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn geen effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen waargenomen bij gebruiksters van combinatie-OAC's.

## 4.8 Bijwerkingen

Voor ernstige ongewenste effecten bij gebruiksters van gecombineerde hormonale anticonceptiva zie rubriek 4.4.

De volgende ongewenste geneesmiddelenreacties zijn gemeld tijdens het gebruik van Rosal:

Orgaansysteemklasse	Frequentie van bijwerkingen			
	Vaak ≥ 1/100 tot <1/10	Soms ≥1/1000 tot <1/100	Zelden ≥1/10.000 tot <1/1000	Niet bekend
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			Overgevoeligheid Astma	Verergering van symptomen van erfelijke en verworven angio-oedeem
<b>Psychische stoornissen</b>	Depressieve stemming	Verhoogd libido Verminderd libido		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn			
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>			Hypacusis	
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Migraine	Hypertensie Hypotensie	Arteriële tromboembolie (ATE) Veneuze tromboembolie (VTE)	

<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Nausea	Braken Diarree		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Acne Eczeem Pruritus Alopecia	Erythema nodosum Erythema multiforme	
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Menstruatiestoornissen Bloedingen en bloedverlies buiten de pauzeweek om Pijnlijke borsten Gevoelige borsten Vaginale afscheiding Vulvovaginale candidiasis	Borstvergroting Vaginale infectie	Borstafscheiding	
<b>Algemene aandoeningen</b>		Vochtretentie, Gewichtstoename Gewichtsafname		

#### 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, die besproken zijn in rubriek 4.4, zijn gerapporteerd bij gebruiksters van combinatie-OAC's:

- veneuze trombo-embolieën;
- arteriële trombo-embolieën;
- hypertensie;
- levertumoren;
- aandoeningen die kunnen optreden of verslechteren, waarvan geen eenduidig bewijs is dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, uterusmyomen, porfyrie, systemische lupus erythematodes, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom, cholestatische geelzucht;
- chloasma;
- acute en chronische leverfunctiestoornissen kunnen het noodzakelijk maken dat het gebruik van een combinatie-OAC wordt gestaakt totdat de parameters weer zijn genormaliseerd;
- bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen symptomen van angio-oedeem opwekken of verergeren.

De frequentie van de diagnose borstkanker is heel licht verhoogd bij OAC-gebruiksters. Aangezien borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40 jaar, is het aantal extra gevallen klein vergeleken met het levenslange risico van borstkanker. Een oorzakelijk verband met combinatie-OAC's is onbekend. Voor verdere informatie, zie rubriek 4.3 en 4.4.

#### Interacties

Doorbraakbloedingen en/of zwangerschap als gevolg van interacties van andere geneesmiddelen (enzyminducerende middelen) met orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

#### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

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



## 4.9 Overdosering

Er is nog geen ervaring met overdosering met Rosal. Op basis van algemene ervaring met combinatie-OAC's zijn de symptomen die mogelijk kunnen optreden misselijkheid, braken en onttrekkingsbloeding. Onttrekkingsbloeding kan zelfs voorkomen bij meisjes voor de menarche, als zij dit middel per ongeluk innemen. Er bestaat geen tegengif en verdere behandeling is alleen symptomatisch.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Progestagenen en oestrogenen, combinatiepreparaten  
ATC-code: G03AA 12

Pearl Index voor falen van de methode: 0,09 (bovenste, tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsgrens: 0,32).  
Totale Pearl Index (falen van de methode + falen gebruikster): 0,57 (bovenste, tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsgrens: 0,90).

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamisch effect

Rosal is een combinatie-OAC met ethinylestradiol en het progestageen drospirenon. Bij een therapeutische dosering bezit drospirenon ook antiandrogene en lichte antimineralocorticoïde eigenschappen. Drospirenon bezit geen oestrogene, glucocorticoïde en antiglucocorticoïde eigenschappen. Dit geeft drospirenon een farmacologisch profiel dat sterk overeenkomt met het natuurlijke hormoon progesteron.

Vanuit klinische onderzoeken zijn er aanwijzingen dat de lichte antimineralocorticoïde eigenschappen van Rosal resulteren in een licht antimineralocorticoïd effect.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### **Drospirenon**

##### Absorptie

Oraal toegediend drospirenon wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd. Na een eenmalige inname wordt na ongeveer 1-2 uur een serumpiek van ongeveer 38 ng/ml bereikt. De biologische beschikbaarheid ligt tussen 76 en 85%. De inname van voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van drospirenon.

##### Distributie

Na orale toediening neemt de drospirenonspiegel in het serum af met een terminale halfwaardetijd van 31 uur. Drospirenon bindt aan plasma-albumine en bindt niet aan sekshormoonbindend globuline (SHBG) of aan cortisolbindend globuline (CBG). Slechts 3-5% van de totale serumconcentratie van het actieve bestanddeel is ongebonden aanwezig. De door ethinylestradiol geïnduceerde toename van het SHBG beïnvloedt de serumeiwitbinding van drospirenon niet. Het schijnbare verdelingsvolume van drospirenon is  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

##### Biotransformatie

Drospirenon wordt in hoge mate gemetaboliseerd na orale toediening. De belangrijkste metabolieten in het plasma zijn de zure vorm van drospirenon, die wordt gevormd door het openen van de lactonring en het 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfaat, gevormd door reductie en vervolgens sulfatatie. Drospirenon is onderhevig aan oxidatieve metabolisme gekatalyseerd door CYP3A4.

*In vitro*, kan drospirenon de cytochroom P450 enzymen CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 zwak tot matig remmen.

#### Eliminatie

De metabolische klaringssnelheid van drospirenon in het serum is  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Van drospirenon worden slechts spoorhoeveelheden in ongewijzigde vorm uitgescheiden. De metabolieten van drospirenon worden uitgescheiden met de feces en urine met een uitscheidingsverhouding van ongeveer 1,2 tot 1,4. De halfwaardetijd van metabolietenuitscheiding met de urine en feces is ongeveer 40 uur.

#### Steady-state-concentratie

Tijdens een behandelingscyclus bereiken de drospirenonconcentraties een maximum steady-stateconcentratie van ongeveer 70 ng/ml na ongeveer 8 dagen behandeling. De drospirenon serumspiegels accumuleerden met een factor van ongeveer 3 als gevolg van de verhouding tussen eliminatiehalfwaardetijd en doseerinterval.

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Nierinsufficiëntie*

De steady-state drospirenon serumspiegels bij vrouwen met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring CLcr, 50-80 ml/min) waren vergelijkbaar met die van vrouwen met een normale nierfunctie. De drospirenon serumspiegels waren gemiddeld 37% hoger in de groep met matige nierinsufficiëntie (CLcr, 30-50 ml/min) vergeleken met die in de groep met een normale nierfunctie. Behandeling met drospirenon werd ook door vrouwen met lichte en matige nierinsufficiëntie goed verdragen. Tijdens behandeling met drospirenon werd geen klinisch significant effect op de serumconcentratie van kalium waargenomen.

##### *Leverinsufficiëntie*

In een onderzoek met enkelvoudige toediening was de orale klaring (CL/F) bij vrijwilligers met een matige leverfunctiestoornis ongeveer 50% lager in vergelijking met personen met een normale leverfunctie. De waargenomen verlaging van de drospirenonklaring bij vrijwilligers met een matige leverfunctiestoornis liet zich niet vertalen in schijnbare verschillen in serumconcentratie van kalium. Zelfs in aanwezigheid van diabetes en gelijktijdige behandeling met spironolacton (twee factoren die kunnen predisponeren voor hyperkaliëmie) werd geen toename van de serumconcentratie van kalium boven de bovenste limiet van de normale waarden waargenomen. Er kan worden geconcludeerd dat drospirenon goed werd verdragen door patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B).

##### *Etnische groepen*

Er zijn geen klinisch relevante verschillen tussen Japanse en Kaukasische vrouwen waargenomen in de farmacokinetiek van drospirenon of ethinylestradiol.

## **Ethinylestradiol**

#### Absorptie

Oraal toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Na toediening van 30 µg worden piekplasmaconcentraties van 100 pg/ml bereikt na 1-2 uur na inname. Ethinylestradiol ondergaat een sterk first-pass effect dat grote interindividuele variatie vertoont. De absolute biologische beschikbaarheid is ca. 45%

#### Distributie

Ethinylestradiol heeft een schijnbaar verdelingsvolume van ongeveer 5 l/kg en is voor ongeveer 98% gebonden aan plasma-eiwitten. Ethinylestradiol induceert de hepatische synthese van SHBG en CBG. Gedurende behandeling met 30 µg ethinylestradiol neemt de plasmaconcentratie van SHBG toe van 70 tot ongeveer 350 nmol/l. Ethinylestradiol gaat in kleine hoeveelheden over in de borstvoeding (0,02% van de dosering).

#### Biotransformatie

Ethinylestradiol wordt volledig gemetaboliseerd (metabole plasmaklaring 5 ml/min/kg).

#### Eliminatie

Ethinylestradiol is onderworpen aan een significante darm- en first-pass levermetabolisme. Ethinylestradiol wordt primair gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, waarbij verscheidene gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd worden, die aanwezig zijn als vrije metabolieten en als glucuronide- en sulfaatconjugaten. De metabole klaring van ethinylestradiol is ongeveer 5 ml/min/kg.

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

#### Steady-state-concentratie

Steady-state-waarden worden tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus bereikt. De ethinylestradiolspiegels in het serum accumuleren met een factor van ongeveer 1,4 tot 2,1.

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

Bij laboratoriumdieren bleven de effecten van drospirenon en ethinylestradiol beperkt tot degenen die samenhangen met de bekende farmacologische werking. In het bijzonder hebben toxiciteitsstudies met betrekking tot de voortplanting bij dieren embryotoxische en foetotoxische effecten aan het licht gebracht die als soort-specifiek kunnen worden beschouwd. Bij blootstelling aan hogere doses dan die bij gebruiksters van Rosal zijn effecten op de geslachtsdifferentiatie waargenomen bij ratfoetussen, maar niet bij apen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Tabletkern:**

Lactosemonohydraat,  
Maïszetmeel,  
Gepregelatineerd zetmeel (maïs)  
Crospovidon  
Povidon  
Polysorbaat 80  
Magnesiumstearaat

#### **Tabletomhulling:**

Polyvinylalcohol - gedeeltelijk gehydrolyseerd  
Titaniumdioxide (E171),  
Macrogol 3350  
Talk  
IJzeroxide geel (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten:

1x21 filmomhulde tabletten

2x21 filmomhulde tabletten

3x21 filmomhulde tabletten

6x21 filmomhulde tabletten

13x21 filmomhulde tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen speciale vereisten

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

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Zweden

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

RVG 108876

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 september 2011

Datum van laatste verlenging: 2 juli 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 3 oktober 2024