

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Annantah 0,060 mg / 0,015 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Gele tabletten (werkzame tabletten):

Gestodeen: 60 microgram

Ethinylestradiol: 15 microgram

Hulpstoffen met bekend effect: Lactosemonohydraat 57,61 mg, lecithine (soja) 0,042 mg.

De witte tabletten bevatten geen werkzame ingrediënten (placebo tabletten)

Hulpstoffen met bekend effect: Lactosemonohydraat 70,897 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Elke werkzame pil is een ronde, gladde, gele en filmomhulde tablet met een diameter van 5,5 mm.

Elke placebo pil is een witte, ronde en biconvexe tablet met een diameter van 5,5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening: oraal gebruik

Hoe Annantah in te nemen

De tabletten dienen elke dag ongeveer op dezelfde tijd, indien nodig met een beetje vloeistof, te worden ingenomen in de volgorde die wordt aangegeven op de blisterverpakking. Het innemen van tabletten gebeurt continu. Er wordt gedurende 28 opeenvolgende dagen dagelijks één tablet ingenomen (één gele, werkzame tablet gedurende de eerste 24 dagen, één witte, niet-werkzame tablet gedurende de 4 volgende dagen). Er wordt gestart met elke volgende verpakking op de dag nadat de laatste tablet van de vorige verpakking werd

ingenomen. De onttrekkingsbloeding begint gewoonlijk op de 2e of 3e dag nadat met de placebo tabletten (laatste rij) werd gestart, en kan eventueel nog voortduren als al wordt begonnen met de volgende verpakking.

Hoe te beginnen met Annantah

- Geen hormonaal anticonceptivum [in de voorafgaande maand]

De eerste tablet dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus van de vrouw te worden ingenomen (d.i. op de eerste dag van haar menstruatie).

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

De vrouw dient bij voorkeur met Annantah te starten op de dag na inname van de laatste werkzame tablet van haar voorafgaande combinatie-OAC, echter uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije of placebo periode van haar voorafgaande combinatie-OAC. Als een vaginale ring of transdermale pleister is gebruikt, dient de vrouw bij voorkeur met Annantah te starten op de dag van verwijdering, echter uiterlijk op het moment waarop de volgende aanbrenging zou moeten plaatsvinden.

- Overschakelen van een progestageenmethode (minipil, injectiepreparaat, implantaat) of van een progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw mag op elke gewenste dag overschakelen van de minipil (van een implantaat of het IUS op de dag van verwijdering, van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar moet in al deze gevallen worden geadviseerd om aanvullend een barrièremethode te gebruiken tijdens de eerste 7 dagen van tablet-inname.

- Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw mag onmiddellijk beginnen met Annantah. Zij hoeft geen extra anticonceptieve maatregelen te gebruiken.

- Na een bevalling of abortus in het tweede trimester

Aangezien de periode direct na de bevalling gepaard gaat met een verhoogd risico op trombo-embolie, mag niet eerder met de OAC's worden gestart dan op dag 21 tot 28 na de bevalling of na een abortus in het tweede trimester. De vrouw, moet worden aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van tabletinname, aanvullend een niet-hormonale back-upmethode te gebruiken t. Als inmiddels echter geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat wordt gestart met het gebruik van OAC of de vrouw moet haar eerste menstruatie afwachten.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Handelen bij vergeten tabletten

White placebo tabletten uit de laatste (4e) rij van de blisterverpakking kunnen buiten beschouwing worden gelaten. Deze dienen echter te worden weggegooid, om te voorkomen dat de placebo fase onbedoeld wordt verlengd. Het volgende advies betreft alleen **vergeten gele werkzame tabletten**:

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 deze tablet alsnog innemen zodra zij eraan denkt en op het gebruikelijke tijdstip verdergaan met de verdere tabletten.

Als zij **meer dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, kan de anticonceptieve bescherming verminderd zijn. De volgende twee basisregels kunnen worden overwogen in geval van vergeten tabletten:

1. Het innemen van tabletten mag niet langer dan 4 dagen worden onderbroken.
2. Tabletten moeten 7 dagen zonder onderbreking worden ingenomen om de hypofyse-ovariumas voldoende te onderdrukken.

Zo kan het volgende advies worden gegeven voor de dagelijkse praktijk:

- Dag 1-7

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet alsnog innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat ze twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens blijft ze tabletten innemen op het voor haar gebruikelijke tijdstip van de dag. Gedurende de volgende 7 dagen moet ze bovendien een barrièremethode gebruiken, bijvoorbeeld een condoom. Als er in de voorafgaande 7 dagen geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, moet er rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap. Hoe meer tabletten er zijn vergeten en hoe dichter deze bij de fase met placebo tabletten liggen, hoe groter de kans op van een zwangerschap.

- Dag 8-14

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet alsnog innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat ze twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens blijft ze tabletten innemen op het voor haar gebruikelijke tijdstip van de dag. Op voorwaarde dat de vrouw haar tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet correct heeft ingenomen, is het niet nodig om extra anticonceptieve voorzorgsmaatregelen te treffen. Als de vrouw echter meer dan 1 tablet heeft vergeten, moet haar worden aangeraden om gedurende 7 dagen extra voorzorgsmaatregelen te treffen.

- Dag 15-24

Het risico van verminderde betrouwbaarheid dreigt vanwege de naderende fase van placebo tabletten. Maar door het schema voor het innemen van tabletten aan te passen, kan een verminderde anticonceptieve bescherming nog altijd worden voorkomen. Door een van de volgende twee alternatieven te volgen, is het dus niet nodig om extra anticonceptieve voorzorgsmaatregelen te treffen, op voorwaarde dat de vrouw in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet alle tabletten correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet zij de eerste van deze twee alternatieven volgen en eveneens gedurende de volgende 7 dagen extra voorzorgsmaatregelen treffen.

1. De gebruikster moet de laatste vergeten tablet alsnog innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat ze twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens blijft ze tabletten innemen op het voor haar gebruikelijke tijdstip van de dag tot de werkzame tabletten op zijn. De 4 placebo tabletten van de laatste rij moeten worden weggegooid. Er moet meteen worden begonnen met de volgende blisterverpakking. Het is niet erg waarschijnlijk dat de gebruikster een onttrekkingsbloeding krijgt voor het einde van het deel met werkzame tabletten van de tweede verpakking, maar ze kan last hebben van spotting of een doorbraakbloeding op de dagen waarop ze tabletten inneemt.
2. De vrouw kan ook worden geadviseerd te stoppen met het innemen van werkzame tabletten uit de huidige blisterverpakking. In dat geval moet ze maximaal 4 dagen lang placebo tabletten nemen uit de laatste rij, met inbegrip van de dagen waarop ze tabletten is vergeten, en vervolgens verder gaan met de volgende blisterverpakking.

Als de vrouw tabletten is vergeten en vervolgens in de fase met placebo tabletten geen onttrekkingsbloeding heeft, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap.

Advies bij maagdarmproblemen

In geval van ernstige maagdarmproblemen (bijv. braken of diarree) kan de absorptie onvolledig zijn en dienen aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen (een barrièremethode zoals een condoom).

Als binnen 3-4 uur na het innemen van een werkzame tablet wordt overgegeven, dient zo snel mogelijk een nieuwe (vervangende) tablet te worden ingenomen. De nieuwe tablet dient indien mogelijk binnen 12 uur vanaf het gebruikelijke tijdstip van inname te worden ingenomen. Als er meer dan 12 uur verstrijkt, is het advies betreffende vergeten tabletten, zoals gegeven in rubriek 4.2 “Handelen bij vergeten tabletten”, van toepassing. Als de vrouw haar normale schema voor het innemen van tabletten niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere blisterverpakking nemen.

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid werden geëvalueerd bij proefpersonen van 18 jaar en ouder. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor het gebruik bij adolescenten jonger dan 18 jaar.

Oudere patiënten

Annantah is niet aangewezen voor na de menopauze.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Annantah is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leveraandoeningen. Zie ook rubriek 'Contra-indicaties'.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Annantah is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Een onttrekkingsbloeding uitstellen

Om een menstruatie uit te stellen moet de vrouw doorgaan met een andere blisterverpakking van Annantah zonder de placebo tabletten van haar huidige verpakking te nemen. Met de verlenging kan ze zolang als ze wil doorgaan tot het einde van de werkzame tabletten in de tweede verpakking. Tijdens de verlenging kan de vrouw last hebben van een doorbraakbloeding of spotting. Regulier innemen van Annantah wordt vervolgens hervat na de fase met placebo tabletten.

Om haar menstruatie te verschuiven naar een andere dag van de week dan de vrouw gewend is met haar huidige schema, kan worden aangeraden om haar naderende fase met placebo tabletten in te korten met zoveel dagen als ze wenst. Hoe korter de tussentijd, hoe groter de kans dat ze geen onttrekkingsbloeding krijgt en last zal hebben van een doorbraakbloeding en spotting tijdens de daaropvolgende verpakking (net als bij het uitstellen van een menstruatie).

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 combinatie-OAC, moet het gebruik van het product onmiddellijk worden gestaakt.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
 - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
 - Een hoog risico van veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
 - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
 - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack (TIA))
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans)
 - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
 - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dislipoproteïnemie
- Manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne).
- Aanwezigheid van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijv. van de geslachtsorganen of de mammae), of het vermoeden daarvan.
- Genitale bloedingen waarvan de diagnose niet is gesteld.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten die allergisch zijn voor soja.

Annantah is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (zie rubrieken 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 Annantah 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 Annantah 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 teratogeniteit van stollingsremmende therapie (coumarines).

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 Annantah, 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, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Annantah is, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico van 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 schatting¹ zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een gestodeenbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6² vrouwen die een levonorgestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

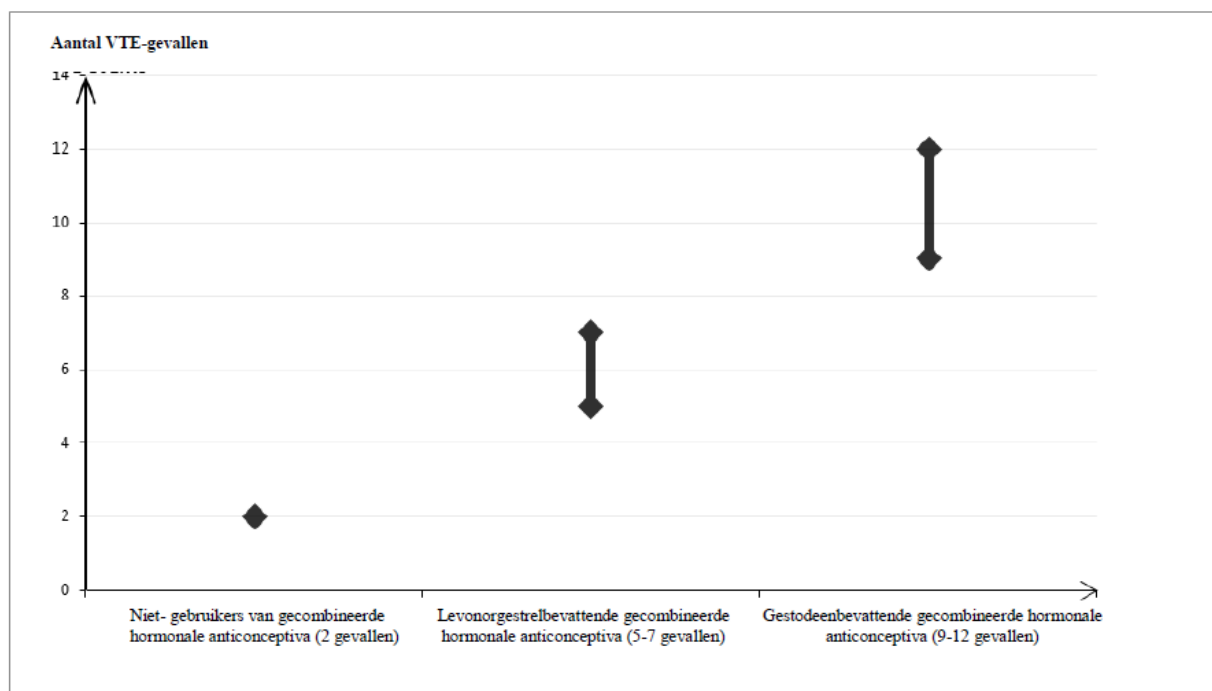
In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

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

¹ 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.

² 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).

Annantah 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 ²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.

Risicofactor	Toelichting
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma	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. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Annantah niet vooraf is gestaakt.
Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 ^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
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 “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

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

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

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

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

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

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

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [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). Annantah is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	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 ²)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren

Risicofactor	Toelichting
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 ^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, 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

Baarmoederhalskanker

In sommige epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico op baarmoederhalskanker gemeld bij langdurige gebruikers van combinatie-OAC's. Er blijft echter controversie bestaan over de mate waarin deze bevindingen te wijten kunnen zijn aan de versturende effecten van seksueel gedrag en andere factoren, zoals het humaan papillomavirus (HPV).

Borstkanker

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft laten zien dat bij vrouwen die momenteel een combinatie-OAC gebruiken, een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd.

Dit verhoogde risico is van voorbijgaande aard en verdwijnt 10 jaar na het stoppen met het orale anticonceptivum.

Het is mogelijk dat de regelmatigere klinische controle van vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken en met een grotere kans op vroegtijdige diagnose, een belangrijke rol speelt in het hogere aantal gediagnosticeerde borstkankers.

Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder 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 op borstkanker. Borstkanker gediagnosticeerd bij ooit-gebruikers, is klinisch doorgaans minder vergevorderd dan de kankers die worden gediagnosticeerd bij nooit-gebruikers.

De gepubliceerde gegevens brengen het gebruik van orale anticonceptiva niet in gevaar, aangezien de mogelijke risico's niet opwegen tegen de voordelen.

Bovendien vermindert orale anticonceptie het risico op eierstok- en endometriumkanker.

Leverneoplasie/leverziekte

In zeldzame gevallen Bij zijn benigne levertumoren (bijv. focale nodulaire hyperplasie, leveradenomen) en nog zeldzamer, maligne levertumoren gerapporteerd bij gebruiksters van combinatie-OAC's.. Deze tumoren hebben incidenteel geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen.

Er is gerapporteerd dat cholestase optreedt of verslechtert bij zowel zwangerschap als COC-gebruik, maar het bewijs van een verband met COC-gebruik is niet overtuigend.

Lever- en lever- en galaandoeningen zijn gemeld bij gebruik van combinatie-OAC's. Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen het stoppen met het gebruik van combinatie-OAC's noodzakelijk maken totdat de leverfunctiemarkers weer normaal zijn.

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.

Hoofdpijn

Het begin of de verergering van migraine of de ontwikkeling van hoofdpijn met een nieuw patroon dat terugkomend, aanhoudend of ernstig is, vereist stopzetting van OAC's en onderzoek naar de oorzaak.

Hypertensie

Hoewel zeldzaam, zijn verhogingen van de bloeddruk gemeld bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken. Bij vrouwen met hypertensie, een voorgeschiedenis van hypertensie of aan hypertensie gerelateerde ziekten (inclusief bepaalde nierziekten), kan een andere anticonceptiemethode de voorkeur hebben. Als in dergelijke gevallen combinatie-OAC's worden gebruikt, wordt nauwlettende controle aanbevolen en, als er een significante stijging van de bloeddruk optreedt, moeten er worden gestopt met de combinatie-OAC's..

Andere aandoeningen

Medisch onderzoek/consultatie

Voordat met Annantah 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 Annantah 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.

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

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het gebruik van een combinatie-OAC noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Recidief van cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus die zich eerder voerdeed tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, maakt het noodzakelijk dat het gebruik van een combinatie-OAC wordt gestaakt.

Hoewel bij veel vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken, geringe verhogingen van de bloeddruk zijn gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Indien tijdens het gebruik van een combinatie-OAC constant verhoogde bloeddrukwaarden optreden, dient het gebruik te worden gestaakt en de hypertensie te worden behandeld. In voorkomende gevallen kan het gebruik van combinatie-OAC's worden hervat, wanneer er met de antihypertensieve therapie normaalwaarden worden bereikt.

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

Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen producten met oestrogenen symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren.

Verminderde cycluscontrole

In klinische onderzoeken werd amenorroe, niet veroorzaakt door zwangerschap, waargenomen bij 7% van de cycli (optredend bij 24% van de vrouwen gedurende de totale duur van de klinische onderzoeken) en 3,6% van de vrouwen had opeenvolgende amenorroecycli. In de klinische onderzoeken stopte slechts 1% van de vrouwen vanwege amenorroe.

Wanneer Annantah volgens de instructies wordt ingenomen, is er bij het optreden van één amenorroecyclus geen reden om te stoppen en een zwangerschapstest uit te voeren. Als Annantah niet volgens de instructies

wordt ingenomen of als amenorroe optreedt na een lange periode van regelmatige menstruatiesbloedingen, moet zwangerschap worden uitgesloten.

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 worden gehouden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan ook curettage betekenen.

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

Combinatie-OAC's kunnen een effect hebben op perifere insulineresistentie en glucosetolerantie. Daarom dienen vrouwen met diabetes tijdens gebruik van combinatie-OAC's nauwlettend in de gaten te worden gehouden.

Er is tijdens gebruik van combinatie-OAC's melding gemaakt van verergering van, epilepsie (zie rubriek 4.5 Interacties), ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Chloasma kan een enkele maal optreden, vooral bij vrouwen met een medische voorgeschiedenis van chloasma tijdens zwangerschap. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling 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.

Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van orale anticonceptiva kan verminderd zijn bij het vergeten van tabletten, ernstige diarree of braken (zie rubriek 4.2) of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Elke gele tablet van dit geneesmiddel bevat per tablet 57,61 mg lactose, de witte tablet bevat 70,897 mg. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Beheersing

Enzyminductie kan al worden waargenomen na enkele dagen van behandeling. Maximale enzyminductie wordt gewoonlijk binnen enkele weken waargenomen. Nadat de behandeling is beëindigd, kan enzyminductie nog ongeveer 4 weken voortduren.

Kortdurende behandeling

Vrouwen die worden behandeld met enzyminducerende geneesmiddelen moeten tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode gebruiken naast het combinatie-OAC. De barrièremethode moet gedurende de gehele gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen worden toegepast en nog 28 dagen nadat hiermee is gestopt.

Als de behandeling met geneesmiddelen nog niet voorbij is terwijl de werkzame tabletten in de blisterverpakking van het combinatie-OAC op zijn, moeten de placebotabletten worden weggegooid en moet direct worden begonnen met de volgende verpakking.

Langdurende behandeling

Bij vrouwen die een langdurende behandeling met enzyminducerende werkzame stoffen ondergaan, wordt een andere, niet-hormonale, anticonceptiemethode aangeraden.

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

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

Geneesmiddelen die de gastro-intestinale mobiliteit vergroten, bijv. metoclopramide, kunnen de serumconcentratie van Annantah verminderen.

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

Bij gelijktijdige toediening met combinatie-OAC's: veel combinaties van HIV-proteaseremmers en niet-nucleoside-reversetranscriptaseremmers, waaronder combinaties met HCV-remmers, kunnen de plasmaconcentraties van oestrogenen of progestinen doen toenemen of afnemen. Het uiteindelijke effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijfinformatie van gelijktijdige HIV-/HCV-medicatie worden geraadpleegd om mogelijke interacties en de daarmee samenhangende aanbevelingen vast te stellen. In geval van twijfel moet een extra barrièremethode worden gebruikt door vrouwen die proteaseremmers of niet-nucleoside-reversetranscriptaseremmers gebruiken.

- Invloed van Annantah op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Daardoor kunnen plasma- en weefselconcentraties zowel stijgen (bijv. cyclosporine) of dalen (bijv. lamotrigine).

- Laboratoriumtests

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumtests, o.a. biochemische parameters van lever, schildklier, bijnier- en nierfunctie, de plasmaspiegels van (transport-) eiwitten, bijv. corticosteroïdebindend globuline en lipide-/lipoproteïne fracties, parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik van het laboratorium.

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 Annantah overstappen op een alternatieve methode van anticonceptie (bijv. progestageen- alleen anticonceptie of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen begint. Annantah kan 2 keer gestart worden 2 weken na het afronden van de behandeling met deze Combinatiegeneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Annantah is bestemd om zwangerschap te voorkomen.

Zwangerschap:

Annantah mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Als de vrouw zwanger raakt tijdens het gebruik van Annantah tabletten, dient verdere inname onmiddellijk te worden gestopt.

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

De meeste epidemiologische studies hebben echter aangetoond dat er noch een toegenomen risico is van aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder anticonceptiepillen gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap, noch een teratogeen effect wanneer anticonceptiepillen onopzettelijk werden gebruikt tijdens de vroege zwangerschap.

Borstvoeding:

De lactatie kan worden beïnvloed door anticonceptiepillen, aangezien zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen veranderen. Daarom wordt het gebruik van orale anticonceptiva in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen worden uitgescheiden in de moedermelk. Deze hoeveelheden kunnen het kind beïnvloeden.

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

Het effect van Annantah op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen is niet systematisch onderzocht. Annantah heeft naar verwachting geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Er zijn gevallen van duizeligheid gemeld. Patiënten dienen voorzichtig te zijn totdat ze weten of Annantah deze vermogens niet beïnvloedt.

4.8 Bijwerkingen

Er is tijdens klinisch onderzoek melding gemaakt van het optreden van amenorroe bij 15% van de vrouwen, zie rubriek 4.4.

Enkele meest voorkomende (meer dan 10%) bijwerkingen die zijn gerapporteerd tijdens fase III studies en post-marketing onderzoeken bij vrouwen die Minesse gebruiken, zijn hoofdpijn, waaronder migraine-aanvallen, doorbraakbloeding/spotting.

Andere bijwerkingen zijn gerapporteerd bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken:

	Vaak ≥1% en <10 %	Soms ≥ 0,1% en < 1%	Zelden ≥0,01% en <0,1%	Zeer zelden <0,01%	<i>Niet bekend</i>
Neoplasmen benigne, maligne en ongespecificeerd (waaronder cysten en poliepen)				Hepatocellulaire carcinomen en benigne levertumoren (bijv. focale nodulaire hyperplasie, leveradenoom)	
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaginitis, waaronder candidiasis				
Immuunsysteema aandoeningen			Anafylactische/a nafylactoïde reacties, waaronder zeer zelden voorkomende gevallen van urticaria, angio- oedeem en ernstige reacties met ademhalings- en bloedsomloopsy mptomen.	Verergering van systemische lupus erythematodes	Verergering van symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem
Voedings- en		Veranderingen	Glucose-	Verergering van	

	Vaak ≥1% en <10 %	Soms ≥ 0,1% en < 1%	Zelden ≥0,01% en <0,1%	Zeer zelden <0,01%	<i>Niet bekend</i>
stofwisselingsstoornissen		in eetlust (vermeerderd of verminderd)	intolerantie	porfyrie	
Psychische stoornissen	Stemmingswisselingen, waaronder depressie, veranderingen in libido				
Zenuwstelselaandoeningen	Nervositeit, duizeligheid			Verergering van chorea	
Oogaandoeningen			Contactlens-intolerantie	Optische neuritis, retinale vasculaire trombose	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken, buikpijn	Buikkrampen, opgeblazen gevoel		Pancreatitis	
Lever- en galaandoeningen			Cholestatische geelzucht	Gallithiase en cholestase ¹ , lever- en levergalaandoeningen (bijv. hepatitis, abnormale leverfunctie)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne	Uitslag, chloasma (melasma) die kan aanhouden, hirsutisme, alopecia	Erythema nodosum	Erythema multiforme	
Nier- en urinewegaandoeningen				Hemolytisch-uremisch syndroom	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijnlijke borsten, gevoelige borsten, groter wordende borsten, afscheiding uit de borsten, dysmenorroe, verandering in menstruatie, verandering in cervicale ectropion en afscheiding				
Algemene	Vochttretentie/oede				

	Vaak ≥1% en <10 %	Soms ≥ 0,1% en < 1%	Zelden ≥0,01% en <0,1%	Zeer zelden <0,01%	<i>Niet bekend</i>
aandoeningen en toediening	em				
Bloedvataandoeningen		Verhoging van bloeddruk	Veneuze trombo-embolische aandoeningen (VTE), arteriële trombo-embolische aandoeningen (ATE)		
Onderzoeken	Veranderingen in gewicht (toename of afname)	Veranderingen in serumlipidespiegels, waaronder hypertriglyceridemie			

¹Combinatie-OAC's kunnen bestaande gallithiase en cholestase verergeren

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 worden besproken in rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik, zijn gerapporteerd bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken:

- hypertensie
- levertumoren
- aandoeningen die kunnen optreden of verergeren, waarvan geen eenduidig bewijs is dat er een verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, migraine, uterusmyomen, porfyrie, systemische lupus erythematoses, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch-uremisch syndroom, cholestatische geelzucht
- chloasma
- acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het gebruik van een combinatie-OAC noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn
- bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren

De frequentie van de diagnose borstkanker is heel licht toegenomen bij gebruiksters van orale anticonceptiva. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal klein ten opzichte van het algehele risico op borstkanker. Een oorzakelijk verband met combinatie-OAC's is onbekend. Voor meer informatie zie rubrieken 4.3 en 4.4.

Interacties

Doorbraakbloedingen en/of falende anticonceptiekunnen het gevolg zijn van interacties van andere geneesmiddelen (enzyminductoren) 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van een overdosis orale anticonceptiva bij volwassenen en kinderen kunnen misselijkheid, braken, gevoelige borsten, duizeligheid, buikpijn, slaperigheid/vermoeidheid zijn; Bij vrouwen kan een onttrekkingsbloeding optreden. Er bestaat geen tegengif en verdere behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Poestrogenen, combinatiepreparaten

ATC-code: G03AA10 (urogenitale systeem en geslachtshormonen).

Annantah is een combinatie oraal anticonceptivum (OAC dat ethinylestradiol (EE) en gestodeen bevat. Van combinatie-OAC's is aangetoond dat ze hun effect uitoefenen door de secretie van gonadotropines te verminderen om de ovariële activiteit te onderdrukken.

De resulterende anticonceptieve werking is gebaseerd op verschillende mechanismen, waarvan de remming van de eisprong de belangrijkste is.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ethinylestradiol:

Absorptie

Ethinylestradiol wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. Na toediening van 15µg worden maximale plasmaconcentraties van 30 pg/ml bereikt na 1-1,5 uur. Ethinylestradiol ondergaat een sterk first-pass-effect dat sterke interindividuele variatie vertoont. De absolute biologische beschikbaarheid is ca. 45%.

Distributie

Ethinylestradiol heeft een schijnbaar verdelingsvolume van 15 l/kg en de plasma-eiwitbinding is ca. 98%. Ethinylestradiol induceert de hepatische synthese van geslachtshormoon-bindende globulinen (SHBG) en corticoïde-bindende globulinen (CBG). Tijdens behandeling met 15µg ethinylestradiol neemt de plasmaconcentratie van SHBG toe van 86 naar ca. 200 nmol/l.

Biotransformatie

Ethinylestradiol wordt volledig gemetaboliseerd (metabole plasmaklaring ongeveer 10 ml/min/kg). De gevormde metaboliëten worden met de urine (40%) en faeces (60%) uitgescheiden. In vitro is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en een op het mechanisme gebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van ethinylestradiol is ongeveer 15 uur. Ethinylestradiol wordt niet in ongewijzigde vorm in significante mate uitgescheiden. De metabolieten van ethinylestradiol worden uitgescheiden in een urine tot faeces verhouding van 4:6.

Steady-state-condities

Steady-state-condities worden bereikt tijdens de tweede helft van de behandelingscyclus en serumspiegels van ethinylestradiol vermeerderen met een factor van ongeveer 1,4 tot 2,1.

Gestodeen:

Absorptie

Na orale toediening wordt gestodeen snel en volledig geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 100%. Na orale toediening van één enkele dosis van 60µg gestodeen worden maximale plasmaconcentraties van 2 ng/ml bereikt in ongeveer 60 minuten. De plasmaconcentraties zijn sterk afhankelijk van de SHBG-concentraties.

Distributie

Gestodeen heeft een schijnbaar verdelingsvolume van 1,4 l/kg na één enkele dosis van 60µg. Het wordt 30% gebonden aan plasma-albumine en 50-70% gebonden aan SHBG.

Biotransformatie

Gestodeen wordt extensief gemetaboliseerd via de weg van steroïdemetabolisme. De metabole klaring is ongeveer 0,8 ml/min/kg na één enkele dosis van 60µg. De gevormde niet-actieve metabolieten worden met de urine (60%) en faeces (40%) uitgescheiden.

Eliminatie

De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van gestodeen is ongeveer 13 uur. De eliminatiehalfwaardetijd wordt verlengd tot 20 uur na gelijktijdige toediening met ethinylestradiol.

Steady-state-condities

Na meerdere doses gelijktijdig met ethinylestradiol neemt de plasmaconcentratie ongeveer met een factor 2-4 toe.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische studies zijn uitgevoerd op alle componenten afzonderlijk en op hun combinatie.

Acute toxiciteitsstudies bij dieren hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor een risico van acute symptomen die optreden na accidentele overdosering.

Algemene veiligheidsstudies met herhaalde toediening hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor effecten die wijzen op onverwachte risico's bij de mens.

Carcinogeniteitsonderzoeken op lange termijn en herhaalde doses hebben geen carcinogeen potentieel aangetoond; het is echter belangrijk om te onthouden dat geslachtssteroïden de ontwikkeling van bepaalde weefsels tot hormoonafhankelijke en tumoren kunnen bevorderen.

Teratogeniteitsstudies hebben geen specifiek risico aangetoond bij correct gebruik van oestrogeen-progestageencombinaties; het is echter essentieel om de behandeling onmiddellijk te staken als deze bij vergissing wordt ingenomen aan het begin van de zwangerschap.

Mutageniteitsonderzoeken hebben geen mutageen potentieel voor ethinylestradiol of gestodeen aan het licht gebracht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Werkzame tabletten (gele tabletten):

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose (E460)

Polacrilinekalium

Magnesiumstearaat (E572)

Omhuiling:

Polyvinylalcohol Titaniumdioxide (E-171)

Lecithine (soja) (E322)

Talk

Ijzeroxide geel (E-172)

Xanthaangom (E415)

Placebo tabletten (witte tabletten):

Lactosemonohydraat

Povidon K25 (E1201)

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Silica, colloïdaal watervrij (E551)

Aluminiumoxide

Magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel is er geen speciale bewaartemperatuur.

Bewaar de blisterverpakking in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere tot licht opaak transparante PVC/PVDC-Al blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten:

1 x 24 gele tabletten plus 4 witte tabletten
3 x 24 gele tabletten plus 4 witte tabletten
6 x 24 gele tabletten plus 4 witte tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Laboratorios León Farma, S.A.
C/La Vallina s/n,
Polígono Industrial Navatejera
24193, Villaquilambre, León
Spanje

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

RVG 109161

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 mei 2012
Datum van de hernieuwing van de vergunning: 2 februari 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 20 december 2024