

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Drospirenon/Ethinylestradiol 3/0,02 mg 24+4 Theramex, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

24 roze filmomhulde tabletten (werkzame tabletten):

Elke filmomhulde tablet bevat 0,02 mg ethinylestradiol en 3 mg drospirenon.

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat 44 mg

4 witte placebo (niet-werkzame) filmomhulde tabletten:  
De tablet bevat geen werkzame stoffen

Hulpstof met bekend effect: lactose 89,5 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De werkzame tablet is een roze, ronde filmomhulde tablet met een diameter van 5,7 mm.

De placebotablet is een witte, ronde filmomhulde tablet met een diameter van 5,7 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE met Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex 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 Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex ingenomen?**

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de blister staat aangegeven. De tabletten moeten gedurende een aansluitende periode

worden ingenomen. Dagelijks moet één tablet worden ingenomen, gedurende 28 achtereenvolgende dagen. Met elke opvolgende strip wordt begonnen op de dag na de laatste tablet van de vorige blister. Een onttrekkingsbloeding begint meestal op dag 2-3 na het starten met de placebotabletten (laatste rij) en hoeft niet te zijn gestopt voordat met de volgende blister wordt begonnen.

### **Hoe wordt met Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex begonnen?**

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

De eerste tablet dient op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw te worden ingenomen (d.w.z. op de eerste dag van de menstruatie).

- Overschakelen van een gecombineerd oraal anticonceptiemiddel (combinatie oraal anticonceptiemiddel (OAC), vaginale ring of transdermale pleister)

### **OAC**

De vrouw dient bij voorkeur met Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex te starten op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet met de werkzame bestanddelen) van haar voorgaande OAC, maar niet later dan op de dag na het gebruikelijke tabletvrije of placebotabletinterval van haar voorgaande OAC. Als een vaginale anticonceptivering of een anticonceptiepleister is gebruikt, dient de vrouw Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex bij voorkeur op de dag van verwijdering, maar niet later dan de op de dag van de volgende toepassing.

- Overschakelen van een alleen progestageen methode (pil met alleen progestageen, injectie, implantaat) of van een progestageenafgevend 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 abortus in het eerste trimester

De vrouw mag direct beginnen. In dit geval hoeft ze geen aanvullende anticonceptiemaatregelen 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 OAC begint.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

### **Wat moet er worden gedaan als een tablet is vergeten?**

Placebotabletten uit de laatste (4<sup>e</sup>) rij van de strip kunnen worden genegeerd. Zij moeten echter worden weggegooid om onbedoelde verlenging van de placebotabletfase te vermijden. Het volgende heeft alleen betrekking op **vergeten werkzame tabletten**:

Als een vrouw **minder dan 24 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 24 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 aanbevolen hormoonvrije tabletinterval is 4 dagen, het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 dagen onderbroken worden
2. Tabletten moeten 7 dagen zonder onderbreking worden ingenomen om de hypofyseovariums voldoende te onderdrukken.

In overeenstemming hiermee kunnen in de praktijk de volgende adviezen worden gegeven:

- Dag 1-7

Vrouwen moeten de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denken, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moeten innemen. Zij gaan daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Aanvullend dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen na het vergeten een barrièremiddel, zoals bijvoorbeeld een condoom, te worden gebruikt. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de 7 dagen vóór het vergeten van de tabletten dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. De kans op zwangerschap wordt groter naarmate er meer tabletten zijn vergeten en deze tabletten korter na de placebofase zijn vergeten.

- Dag 8-14

Vrouwen moeten de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denken, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moeten innemen. Zij gaan 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 zij echter meer dan 1 tablet is vergeten, moet haar aangeraden worden om gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- Dag 15-24

Vanwege de naderende placebofase dreigt het gevaar van verminderde betrouwbaarheid. Door het aanpassen van het tabletinnameschema kan echter worden voorkomen dat de anticonceptie 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 tabletten tot de gebruikte werkzame tabletten op zijn. De 4 placebotabletten van de laatste rij moeten genegeerd worden. Er moet direct met de volgende strip worden begonnen.

De vrouw heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot aan het einde van het deel van de strip met de werkzame tabletten maar er kan wel spotting of doorbraakbloeding optreden tijdens de innamedagen van deze strip.

2. De vrouw mag ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van tabletten uit de huidige strip. Ze moet dan tot gedurende 4 dagen placebotabletten innemen, 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 placebotabletperiode dan moet rekening worden gehouden met een eventuele zwangerschap.

### **Advies bij gastro-intestinale aandoeningen**

In het geval van ernstige gastro-intestinale aandoeningen (bijv. overgeven of diarree), kan de absorptie niet volledig 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 24 uur na het gebruikelijke tijdstip van tabletinname worden genomen als dit mogelijk is. Als er echter meer dan 24 uren zijn 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 maandelijkse bloeding uit te stellen dient de vrouw de placebotabletten van haar huidige strip over te slaan en door te gaan met de volgende blister. De maandelijkse bloeding kan zolang als gewenst is worden uitgesteld, maar niet langer dan tot het einde van de tweede strip. Tijdens de verlenging kan de vrouw doorbraakbloeding of spotting krijgen. Na de placebotabletperiode wordt de reguliere inname van Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex hervat.

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

### **Aanvullende informatie in speciale populaties**

#### Pediatrische patiënten

Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex is uitsluitend geïndiceerd na de eerste menstruatie.

#### Oudere patiënten

Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex is niet geïndiceerd na de menopauze.

#### Patiënten met verminderde leverwerking

Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leveraandoeningen. Zie ook rubrieken 4.3 en 5.2.

#### Patiënten met verminderde nierwerking

Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen. Zie ook rubrieken 4.3 en 5.2.

Wijze van toediening  
Voor oraal gebruik.

### 4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde orale anticonceptiemiddelen (OAC's) mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Indien een of meer van deze situaties voor het eerst optreden tijdens gebruik van OAC, dan moet onmiddellijk met het gebruik van het product worden gestopt.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
  - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
  - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
  - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
  - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
  - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. *transient ischaemic attack* (TIA))
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (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 dyslipoproteïnemie
- 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
- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, of 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 Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex 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 Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex moet worden gestaakt.

Wanneer vermoedelijke of bevestigde veneuze trombo-embolie (VTE) of arteriële trombo-embolie (ATE) optreedt, moet het gebruik van OACs gestopt worden. Wanneer gestart wordt met anticoagulantia, moet alternatieve anticonceptie geïnitieerd worden vanwege de teratogeniciteit van anticoagulantia (coumarines).

### *Circulatiestoornissen*

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

Het gebruik van ieder gecombineerd oraal 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. Het is nog niet bekend hoe het risico met Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex zich verhoudt tot deze producten met een lager risico. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product waarvan bekend is dat het laagste risico op VTE heeft, mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met gecombineerde hormonale anticonceptiva, 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 oraal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**

Bij vrouwen die geen gecombineerd oraal 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 oraal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6<sup>2</sup> vrouwen die een levonorgestrelbevattende gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken.

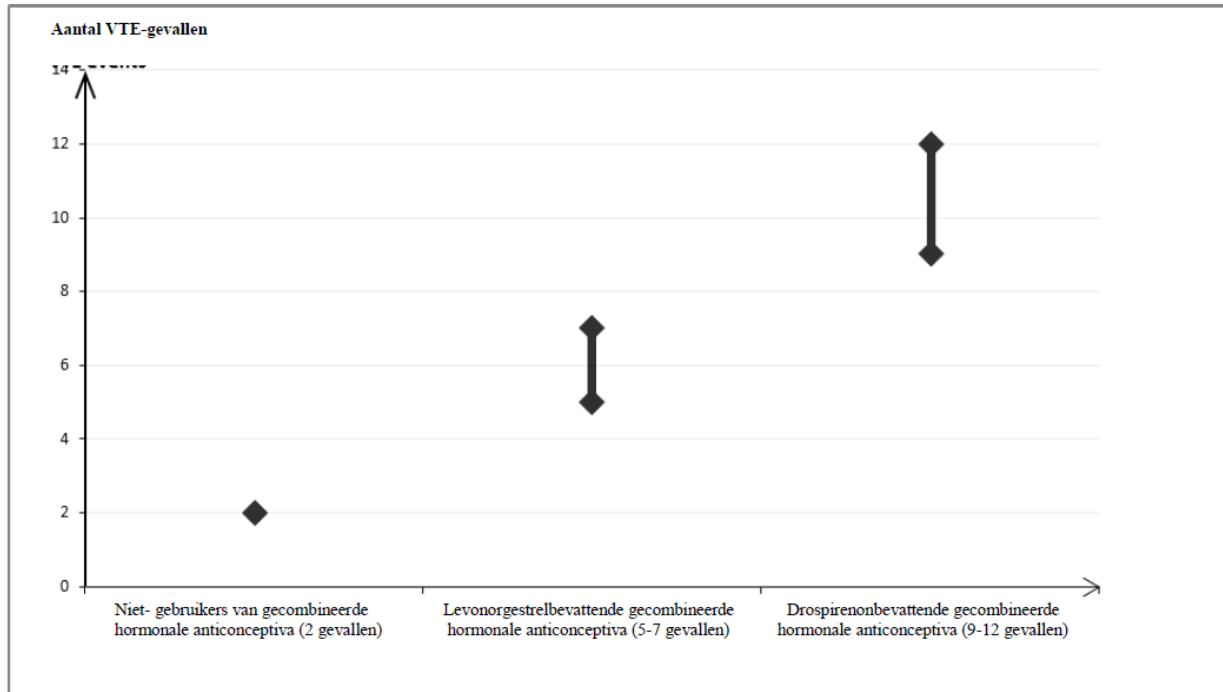
In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

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

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

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

#### **Aantal VTE per 10.000 vrouwen in één jaar**



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

### Risicofactoren voor VTE

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

Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een hoog 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 oraal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

**Tabel: Risicofactoren voor VTE**

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

Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex 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 oraal 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 oraal 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 oraal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex 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 oraal 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 oraal 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. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 <sup>e</sup> jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd oraal anticonceptivum
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd oraal 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 oraal 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 van cervixcarcinoom bij vrouwen die lange tijd een OAC gebruiken (>5 jaar) gemeld, maar er blijft onduidelijkheid bestaan over de mate waarin dit gegeven is toe te schrijven aan de versturende factoren van seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft laten zien dat bij vrouwen die nu een 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 OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een OAC, van de biologische effecten van OAC's, of van een combinatie van beide. Overigens is er een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een OAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van OAC's goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen die 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 OAC's (50 µg ethinylestradiol) is het risico op endometrium- en ovariumcarcinoom verminderd. Of dit ook geldt voor de lagergedoseerde OAC's moet nog worden bevestigd.

### *Andere aandoeningen*

Het progestageen in Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex is een aldosteron-antagonist 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 serumkaliumspiegel licht, maar niet significant, tijdens drospirenon-inname en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende medicatie. Daarom wordt aanbevolen de kaliumspiegels te controleren tijdens de eerste behandelingscyclus bij patiënten met nierinsufficiëntie bij wie het serumkalium vóór de behandeling reeds in het bovenste bereik van de normaalwaarden 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 OAC gebruiken.

Hoewel bij veel vrouwen die OAC's gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk worden gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Alleen in deze zeldzame gevallen is onmiddellijke onderbreking van de OAC-inname gerechtvaardigd. Indien bij reeds bestaande hypertensie tijdens OAC-gebruik, constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op een antihypertensie therapie reageren, moet

het OAC-gebruik worden gestaakt. Waar dat als aangewezen wordt beschouwd, kan het gebruik van het OAC worden hervat als er met de antihypertensie therapie normaalwaarden worden bereikt.

Van de volgende aandoeningen is gemeld dat deze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van OAC's, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van 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 erfelijk en verworven angio-oedeem opwekken of verergeren.

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het OAC-gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, is het nodig het gebruik van een OAC te staken.

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

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

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.

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

Elke roze tablet van dit geneesmiddel bevat 44 mg lactosemonohydraat, elke witte tablet bevat 89,5 mg lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **Medisch onderzoek/controle**

Voordat met Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en lichamelijk onderzoek moet worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) 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 Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex 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 hivinfecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

### **Verminderde werkzaamheid**

De werkzaamheid van OAC's kan worden verminderd in het geval van bijvoorbeeld het vergeten van werkzame tabletten (zie rubriek 4.2), gastro-intestinale aandoeningen tijdens het gebruik van de werkzame tabletten (zie rubriek 4.2) of gelijktijdige medicatie (zie rubriek 4.5).

### **Verminderde cycluscontrole**

Bij alle 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 placebotabletperiode. Als het OAC volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 is ingenomen is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het 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 OAC wordt voortgezet.

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

Let op! Lees de voorschriften/bijsluiter van het geneesmiddel dat tegelijkertijd wordt toegediend om eventuele interacties vast te stellen.

- **Farmacodynamische interacties**

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

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

- **Effecten van andere geneesmiddelen op Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex**

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 enzym inducerende 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 de geneesmiddelenbehandeling doorloopt tot na het einde van de werkzame tabletten in de strip van het combinatie-OAC, moeten de placebotabletten worden overgeslagen en moet direct met een volgende strip van het combinatie-OAC worden doorgedaan.

#### *Langdurige behandeling*

Bij vrouwen die een langdurige behandeling met leverenzym inducerende 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, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en hiv-medicatie ritonavir, nevi-rapine en efavirenz, en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat, 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 OAC's verlagen (enzymremmers):*

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers blijft onbekend.

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van het oestrogeen of het progestageen of beide verhogen.

In een studie met meervoudige doses met een combinatie van drospirenon (3 mg/dag)/ethinylestradiol (0,02 mg/dag), verhoogde gelijktijdige toediening van de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol gedurende 10 dagen de AUC (0-24 uur) van drospirenon en ethinylestradiol respectievelijk 2,7-voudig en 1,4-voudig.

Etoricoxib doses van 60 tot 120 mg / dag bleken de plasmaconcentraties van ethinylestradiol respectievelijk 1,4 tot 1,6-voudig te verhogen, bij gelijktijdig gebruik met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevat.

- Effecten van Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex op andere geneesmiddelen

OAC's kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden.

Daardoor kunnen plasma- en weefselconcentraties zowel stijgen (bijv. cyclosporine) als dalen (bijv. lamotrigine).

Op basis van *in vivo* interactieonderzoek bij vrouwelijke vrijwilligers die omeprazol, simvastatine en midazolam gebruiken als indicatorsubstraat, is een klinisch relevante interactie van drospirenon bij doses van 3 mg met het door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van andere werkzame stoffen onwaarschijnlijk.

Klinische gegevens suggereren dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt, wat leidt tot een zwakke (bijv. Theofylline) of matige (bijv. Tizanidine) verhoging van hun plasmaconcentratie.

- 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 Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex 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.

- Laboratoriumonderzoek

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 corticosteroïdebindend globuline, lipiden/lipoproteïnefracties en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik. Drospirenon veroorzaakt een toename van de activiteit van plasmarenine en plasma-aldosteron, als gevolg van zijn lichte antimineralecorticoïde activiteit.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Als zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex 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 OAC gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap, noch een toegenomen risico op teratogene afwijkingen wanneer een OAC werd gebruikt zonder dat de gebruikster wist dat zij zwanger was.

Dierstudies hebben ongewenste effecten tijdens zwangerschap en borstvoeding aangetoond (zie rubriek 5.3).

Gebaseerd op deze gegevens bij dieren, kunnen ongewenste effecten, te wijten aan de hormonale werking van de werkzame bestanddelen niet worden uitgesloten. Echter, de algemene ervaring met OAC's tijdens de zwangerschap leverde geen bewijs van een werkelijk ongewenst effect bij de mens.

De beschikbare gegevens met betrekking tot het gebruik van Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex tijdens de zwangerschap zijn te beperkt om er conclusies op te baseren over de nadelige effecten van

Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex 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 Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### **Borstvoeding**

De lactatie kan worden beïnvloed door OAC's, omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en een effect kunnen hebben op de samenstelling ervan. Daarom wordt het gebruik van een OAC in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Bij het gebruik van een 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.

### **Fertiliteit**

Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex is geïndiceerd om zwangerschap te voorkomen. Zie rubriek 5.1 voor informatie over terugkeer van vruchtbaarheid.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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 gebruikers van OAC's.

## **4.8 Bijwerkingen**

Zie ook rubriek 4.4 voor ernstige bijwerkingen bij OAC-gebruikers.

De volgende ongewenste geneesmiddelenreacties werden gemeld tijdens het gebruik van Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de bijwerkingen naar MedDRA systeem orgaanklassen (MedDRA SOC's). De frequenties zijn gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek. De meest passende MedDRA-term wordt gebruikt voor het beschrijven van een bepaalde bijwerking en de synoniemen en gerelateerde condities daarvan.

### **Geneesmiddelbijwerkingen die zijn geassocieerd met het gebruik van Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex als oraal anticonceptivum of bij de behandeling van matige vulgaris naar MedDRA systeem orgaanklassen en MedDRA-termen**

<b>Systeemorgaanklasse (MedDRA versie 9.1 )</b>	<b>Vaak (<math>\geq 1/100</math>, &lt;1/10)</b>	<b>Soms (<math>\geq 1/1000</math>, &lt;1/100)</b>	<b>Zelden (<math>\geq 1/10.000</math>, &lt;1/1000)</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			Candidiasis	
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			Anemie trombocythemie	
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			Allergische reactie	Overgevoeligheid Verergering van symptomen van

				erfelijk of verworven angio- oedeem
<b>Endocriene aandoeningen</b>			Endocriene stoornis	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			Verhoogde eetlust Anorexia Hyperkaliëmie Hyponatriëmie	
<b>Psychische stoornissen</b>	Emotionele labiliteit	Depressie Nervositeit Slaperigheid	Anorgasmia Slapeloosheid	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Duizeligheid Paresthesie	Vertigo Tremor	
<b>Oogaandoeningen</b>			Conjunctivitis Droog oog Oogaandoening	
<b>Hartaandoeningen</b>			Tachycardie	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Migraine Spataderen Hypertensie	Flebitis Vaataandoening Epistaxis Syncope arteriële trombo- embolie veneuze trombo- embolie	
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Misselijkheid	Buikpijn Braken Dyspepsie Winderigheid Gastritis Diarree	Vergrote buik Maagdarmaandoening Vol gevoel in het maagdarkanaal Hiatus hernia Orale candidiasis Constipatie Droge mond	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Galpin Cholecystitis	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Acne Pruritus Huiduitslag	Chloasma Eczema Alopecia Dermatitis acneiforme Droge huid Erythema nodosum Hypertrichosis Huidaandoening Huidstriae Contactdermatitis	Erythema multiforme



			Fotosensitieve dermatitis Huidknobbel	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		Rugpijn Pijn in armen en benen Spierkrampen		
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Borstpijn Metrorrhagie* Amenorroe	Vaginale candidiasis Pelvispijn Borstvergroting Fibrocystische borst Uterus- /vaginabloeding* Genitale afscheiding Opvliegers Vaginitis Menstruatiestoornis Dysmenorroe Hypomenorroe Menorrhagie Vaginale droogheid Verdacht Papanicolaou-uitstrijkje Verminderd libido	Dyspareunie Vulvovaginitis Postcoïtale bloeding Onttrekkingsbloeding Borstcyste Borsthyperplasie Borstneoplasma Cervixpoliep Endometrium-atrofie Ovariumcyste Uterusvergroting	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Asthenie Verhoogde transpiratie Oedeem (gegeneraliseerd oedeem, perifere oedeem, gelaatsoedeem)	Malaise	
<b>Onderzoeken</b>		Gewichtstoename	Gewichtsdaling	

\*bloedingsonregelmatigheden nemen meestal af tijdens voortgezette behandeling

#### 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, besproken in rubriek 4.4, zijn gemeld bij vrouwen die OAC's gebruiken:

- 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 OAC's: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, uterusmyomen, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom, cholestatische geelzucht;
- cloasma;
- acute en chronische leverfunctiestoornissen kunnen het noodzakelijk maken dat het gebruik van een OAC wordt gestaakt totdat de parameters weer zijn genormaliseerd.

De frequentie van de diagnose borstkanker is heel licht toegenomen 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 OAC's is onbekend. Voor verdere informatie, zie rubrieken 4.3 en 4.4.

#### *Interacties*

Doorbraakbloedingen en/of zwangerschap kunnen het gevolg zijn van interacties met andere geneesmiddelen (enzyminductoren) en 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 een overdosis Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex. Op basis van algemene ervaring met OAC's zijn de symptomen die kunnen optreden: misselijkheid, braken en onttrekkingsbloeding. Een onttrekkingsbloeding kan zelfs optreden bij meisjes vóór hun menstruatie, als ze per ongeluk het geneesmiddel innemen. Er bestaat geen tegengif en verdere behandeling moet alleen symptomatisch zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie (ATC): Progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties.  
ATC-code: G03AA12

Pearl Index voor falen van de methode: 0,41 (bovenste, tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsgrens: 0,85).  
Totale Pearl Index (falen van de methode + falen gebruikster): 0,80 (bovenste, tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsgrens: 1,30).

De anticonceptiewerking van Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex is gebaseerd op de interactie van een aantal factoren, waarbij remming van de ovulatie en veranderingen in het endometrium als de belangrijkste worden beschouwd.

In een ovulatie-inhibitiestudie van 3 behandelingscycli, waarbij drospirenon 3 mg / ethinylestradiol 0,020 mg in een 24-daags regime vergeleken werd met een 21-daags regime, was het 24-daags regime geassocieerd met een sterkere suppressie van de follikelgroei. Na het opzettelijk introduceren van doseringsfouten tijdens de derde behandelingscyclus, werd bij een groter aantal vrouwen in het 21-daags regime ovariële activiteit, inclusief het optreden van ovulaties, gezien in vergelijking met de vrouwen in het 24-daags regime. In de 1e maand na stoppen van de

behandeling was bij 91,8% van de vrouwen die het 24-daags regime gebruikten de ovariële activiteit teruggekeerd tot op het niveau van voor de behandeling.

Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex is een combinatie oraal anticonceptiemiddel met ethinylestradiol en het progestageen drospirenon. Bij een therapeutische dosering bezit drospirenon ook anti-androgene en lichte antimineraalcosteroïde eigenschappen. Het bezit geen oestrogene, glucocorticoïde en antiglucorticoïde eigenschappen. Dit geeft drospirenon een farmacologisch profiel dat sterk overeenkomt met het natuurlijk hormoon progesteron.

Vanuit klinische studies zijn er aanwijzingen dat de lichte antimineraalcorticosteroïde eigenschappen van Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex resulteren in een licht antimineraalcorticoïde-effect.

Twee multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies werden uitgevoerd ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex bij vrouwen met matige acne vulgaris.

Na zes maanden behandeling toonde Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex, in vergelijking met placebo, een statistisch significant grotere vermindering van 15,6% (49,3% versus 33,7%) in inflammatoire laesies, 18,5% (40,6% versus 22,1%) in niet-inflammatoire laesies, en 16,5% (44,6% versus 28,1%) in totale laesietellingen. Bovendien toonde een hoger percentage proefpersonen, 11,8% (18,6% versus 6,8%), een score 'clear' of 'almost clear' op de Investigator's Static Global Assessment (ISGA) schaal.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### **Drospirenon**

#### **Absorptie**

Oraal toegediend drospirenon wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd. Na een eenmalige inname wordt een serumpiek van ongeveer 38 ng/ml na ongeveer 1 - 2 uur 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 serum-drospirenon-spiegel af met een halfwaardetijd van 31 uur. Drospirenon bindt aan plasma-albumine en bindt niet aan SexHormoonBindendGlobuline (SHBG) of aan CortisolBindendGlobuline (CBG). Slechts 3-5% van de totale serumconcentratie van het werkzame 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 daaropvolgende sulfatatie. Drospirenon is ook onderhevig aan oxidatief metabolisme dat wordt gekatalyseerd door CYP3A4. In vitro is drospirenon in staat de cytochroom P450-enzymen CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 zwak tot matig te 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 in de urine en in de feces is ongeveer 40 uur.

### Steady-state condities

Tijdens een behandelingscyclus bereikten de drospirenonconcentraties een maximum steady-state-concentratie van ongeveer 70 ng/ml na ongeveer 8 dagen van behandeling. De serumdrospirenonspiegels accumuleerden met een factor van ongeveer 3 als gevolg van de verhouding tussen eliminatiehalfwaardetijd en doseringsinterval.

### Speciale populaties

#### *Effect op nierinsufficiëntie*

De steady state serumdrospirenonspiegels in vrouwen met milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring CL<sub>Cr</sub>, 50-80 ml/min) waren vergelijkbaar met die van vrouwen met normale nierfunctie. De serumdrospirenonspiegels waren gemiddeld 37% hoger in de groep met matige nierinsufficiëntie (CL<sub>Cr</sub>, 30-50 ml/min) vergeleken met die in de groep met normale nierfunctie. Behandeling met drospirenon werd ook door vrouwen met milde en matige nierinsufficiëntie goed verdragen. Tijdens behandeling met drospirenon werd geen klinisch significant effect op de serumkaliumconcentratie waargenomen.

#### *Effect op leverinsufficiëntie*

In single-dose studies bij vrijwilligers met een matige leverfunctiestoornis vergeleken met vrijwilligers met een normale leverfunctie daalde de orale klaring (CL/F) met ongeveer 50%. De waargenomen verlaging van de drospirenonklaring bij vrijwilligers met een matige leverfunctiestoornis liet zich niet vertalen in schijnbare verschillen in serumkaliumconcentratie. Zelfs in aanwezigheid van diabetes en bij gelijktijdige behandeling met spironolacton (twee factoren die kunnen predisponeren voor hyperkaliëmie) werd geen toename van de serumkaliumconcentratie boven de bovenste limiet van de normaalwaarden waargenomen. Er kan worden geconcludeerd dat drospirenon goed wordt verdragen door patiënten met lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B).

#### *Etnische groepen*

Er zijn geen klinisch relevante verschillen tussen Japanse en blanke vrouwen waargenomen in de farmacokinetische eigenschappen van drospirenon of ethinylestradiol.

### Ethinylestradiol

#### Absorptie

Oraal toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Na toediening van 33 µg worden piekplasmaconcentraties van 100 pg/ml bereikt na 1-2 uur na inname. De absolute biologische beschikbaarheid als gevolg van presystemische conjugatie en first-pass metabolisme is ongeveer 60%. Gelijktijdige inname van voedsel verminderde de biologische beschikbaarheid van ethinylestradiol bij ongeveer 25% van de proefpersonen, terwijl bij de anderen geen verandering werd waargenomen.

#### Distributie

De serum ethinylestradiol spiegels dalen in twee fasen, de terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Ethinylestradiol is sterk maar niet-specifiek gebonden aan serumalbumine (ongeveer 98,5%), en induceert een daling van de serumconcentratie van SHBG en corticoïdebindend globuline (CBG). Een schijnbaar distributievolume van circa 5 l/kg werd bepaald.

### Biotransformatie

Ethinylestradiol is onderworpen aan significant first-pass metabolisme in de darmen en de lever. Ethinylestradiol wordt primair gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, maar een breed scala van gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten wordt gevormd en deze zijn aanwezig als vrije metabolieten en als conjugaten met glucuronides en sulfaat. De metabolische klaringssnelheid van ethinylestradiol is ongeveer 5 ml/min/kg. In vitro is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2, evenals een op het mechanisme gebaseerde remmer van CYP3A4 / 5, CYP2C8 en CYP2J2.

### Eliminatie

Ethinylestradiol wordt niet in een significante hoeveelheid in onveranderde vorm uitgescheiden. De gevormde metabolieten worden in de urine en feces uitgescheiden in een verhouding van 4:6. De halfwaardetijd van de uitscheiding van de metabolieten is ongeveer 1 dag.

### Steady-state concentratie

De Steady-state condities worden bereikt tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus en de serumspiegels van ethinylestradiol accumuleren met een factor van ongeveer 2,0 tot 2,3

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

Bij laboratoriumdieren bleven de effecten van drospirenon en ethinylestradiol beperkt tot die die geassocieerd worden met de bekende farmacologische werking. In het bijzonder hebben reproductietoxiciteitsstudies embryotoxische en foetotoxische effecten bij dieren die als soortspecifiek kunnen worden beschouwd aan het licht gebracht. Bij blootstellingen aan hogere doses dan die bij gebruiksters van Drospirenon/Ethinylestradiol Theramex, zijn effecten op de seksuele differentiatie waargenomen bij ratfoetussen, maar niet bij apen.

### Environmental Risk Assessment (ERA)

Milieurisicobeoordelingsstudies hebben aangetoond dat ethinylestradiol en drospirenon mogelijk een risico vormen voor het aquatisch milieu (zie rubriek 6.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Werkzame filmomhulde tabletten (roze):**

- **Tabletkern:**
  - lactosemonohydraat
  - gepregelatiniseerd maïszetmeel
  - povidon K-30 (E1201)
  - natriumcroscarmellose
  - polysorbaat 80
  - magnesiumstearaat (E572)
- **Tabletfilmomhulling:**

- polyvinylalcohol
- titaniumdioxide (E171)
- macrogol 3350
- talk
- ijzeroxide geel (E172)
- ijzeroxide rood (E172)
- ijzeroxide zwart (E172)

#### **Placebo filmomhulde tabletten (wit):**

- **Tabletkern:**
  - lactose
  - povidon (E1201)
  - magnesiumstearaat (E572)
- **Tabletfilmomhulling:**
  - polyvinylalcohol
  - titaniumdioxide (E171)
  - macrogol 3350
  - talk

#### **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**

Doorzichtige tot iets opake transparante PVC/PVdC-Al strip. Elke strip bevat 24 roze werkzame filmomhulde tabletten en 4 witte filmomhulde placebotabletten.

Verpakkingsgrootten:

1 x 28 filmomhulde tabletten

3 x 28 filmomhulde tabletten

6 x 28 filmomhulde tabletten

13 x 28 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

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

Theramex Ireland Limited  
3<sup>rd</sup> Floor, Kilmore House,  
Park Lane, Spencer Dock,  
Dublin 1  
D01 YE64  
Ierland

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

RVG 109940

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 april 2013  
Datum van laatste verlenging: 4 juli 2017

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 19 november 2024