

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 0,03 mg ethinylestradiol en 0,15 mg desogestrel..
Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat 55 mg, sojaboonolie (maximum 0,026 mg)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet voor oraal gebruik.
Witte, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van 5,00 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie

Bij de beslissing om Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE met Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Hoe wordt Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus ingenomen?

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de blisterverpakking wordt getoond. Er moet dagelijks één tablet worden ingenomen en dat 21 dagen na elkaar. Elke volgende verpakking wordt gestart na een tabletvrij interval van 7 dagen; tijdens dat interval treedt gewoonlijk een onttrekkingsbloeding op. Die begint gewoonlijk op dag 2-3 na de laatste tablet en is misschien nog niet opgehouden voor de volgende verpakking wordt gestart.

Hoe Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus te starten

- Geen voorafgaand gebruik van hormonale anticonceptiva (tijdens de vorige maand)

De eerste tablet dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus te worden ingenomen (d.i. op de eerste dag van de menstruatie). Het is ook mogelijk om op de tweede tot vijfde dag te beginnen,

maar in dat geval wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van de eerste cyclus waarin tabletten worden ingenomen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- Overschakeling van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum (gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-combinatie-OAC), vaginale ring of pleister voor transdermaal gebruik):

Bij voorkeur moet worden begonnen op de dag na inname van de laatste actieve tablet (de laatste tablet met de werkzame stoffen) van het voorafgaande combinatie-combinatie-OAC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode (of de laatste placebotablet) van het voorafgaande combinatie-combinatie-OAC. Wanneer een gecombineerd anticonceptivum in de vorm van een vaginale ring of transdermale pleister is gebruikt, moet bij voorkeur met Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus worden begonnen op de dag van verwijdering, maar uiterlijk op de dag dat de nieuwe ring of pleister geplaatst had moeten worden. In geen geval mag de hormoonvrije periode van haar vorige methode verlengd worden tot voorbij de aanbevolen duur.

Indien de vrouw haar vorige gecombineerde hormonale anticonceptiemethode gedurende de voorafgaande 7 dagen consequent en correct heeft toegepast en het redelijkerwijs zeker is dat zij niet zwanger is, mag ze bovendien op iedere dag van de cyclus van haar vorige gecombineerde hormonale anticonceptiemethode overschakelen op Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus.

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

- Overschakeling van een methode met alleen progestagenen (minipil, injectiepreparaat, implantaat) of van een intra-uterien systeem dat een progestageen afgeeft (IUS).

De vrouw kan op onverschillig welke dag overschakelen van de minipil (in geval van een implantaat of een IUS kan worden overgeschakeld op de dag dat dat wordt verwijderd; bij een injectiepreparaat op de dag dat de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar in al deze gevallen is het aan te bevelen tijdens de eerste 7 dagen waarop tabletten worden ingenomen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- Na een abortus in het eerste trimester

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

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

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.

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

Wat te doen na het vergeten van tabletten

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

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

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

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

- Week 1

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

- Week 2

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

- Week 3

Het risico van een verminderde betrouwbaarheid is groot door het naderende tabletvrije interval. Door het aanpassen van het tablet innameschema kan echter worden voorkomen dat de anticonceptieve betrouwbaarheid daadwerkelijk vermindert. Bij het opvolgen van een van de volgende twee adviezen is dan ook geen aanvullende anticonceptie nodig mits de gebruikster de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet allemaal correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet zij het eerste van de hierna gegeven twee adviezen volgen en bovendien gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullende voorzorgsmaatregelen nemen.

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

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

Wat te doen bij maag-darmstoornissen

In geval van ernstige maag-darmstoornissen is er kans op onvolledige absorptie en moeten aanvullende anticonceptieve maatregelen getroffen worden.

Als een pilgebruikster binnen 3-4 uur na de inname van een tablet moet overgeven geldt het advies voor het vergeten van tabletten dat hierboven in rubriek 'Wat te doen na het vergeten van tabletten' is gegeven. Als de gebruikster haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de benodigde extra tablet(ten) uit een andere strip nemen.

De maandelijkse bloeding uitstellen of blijvend naar een andere dag verplaatsen

Uitstellen van de maandelijkse bloeding is geen indicatie voor het product. Om toch in uitzonderlijke gevallen een maandelijkse bloeding uit te stellen dient de gebruikster zonder tabletvrije periode door te gaan met de tabletten uit een nieuwe strip Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus. 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 doorbraakbloeding of spotting optreden. Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen wordt de reguliere inname van Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus hervat.

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus bij adolescenten onder de 18 jaar is niet bestudeerd.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als één van die aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens gebruik van een CHC, moet het product onmiddellijk worden stopgezet.

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

- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
 - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
 - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack (TIA))
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (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
- Pancreatitis of een voorgeschiedenis van pancreatitis indien samenhangend met ernstige hypertriglyceridemie.
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van ernstige leverziekte zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Bestaan of voorgeschiedenis van (goedaardige of kwaadaardige) levertumoren.
- Aanwezigheid of een vermoeden van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de mammae).
- Endometriumhyperplasie.
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Allergie voor pinda's of soja.
- Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

4.4.1 Waarschuwingen

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus geschikt is.

In het geval van verergering of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw het advies te krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus moet worden gestaakt.

1. *Circulatiestoornissen*

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus, kunnen tot twee keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico van VTE mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**

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

Naar schatting¹ zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een desogestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 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.

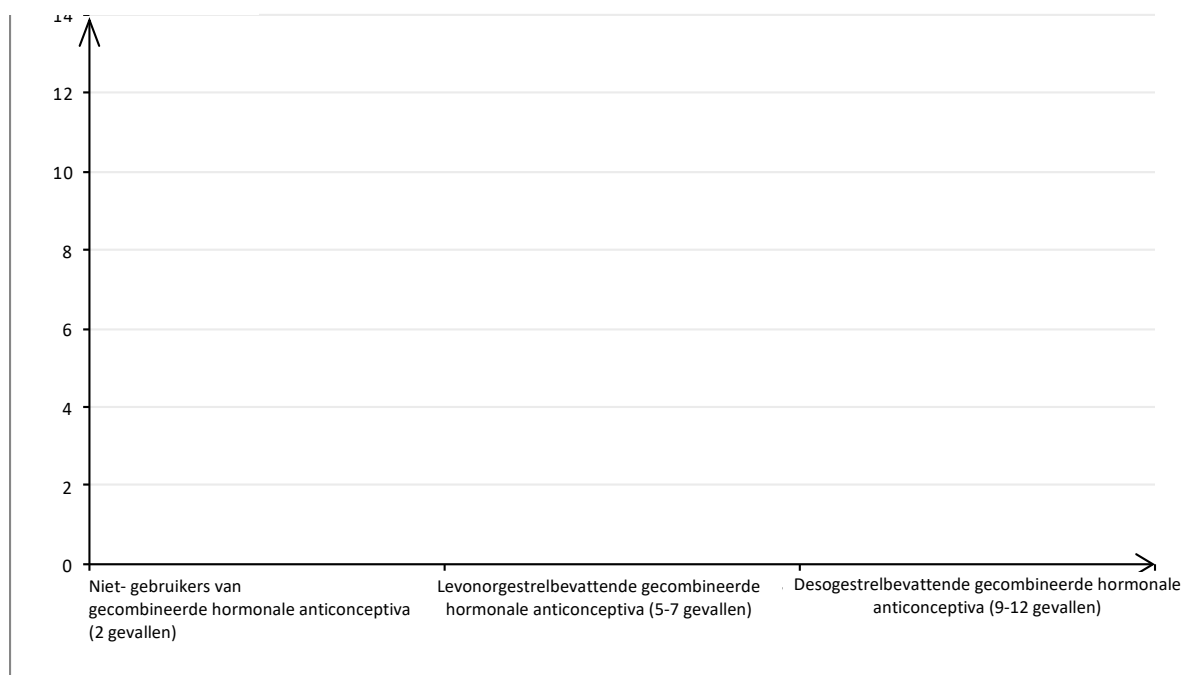
VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

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

Aantal VTE-gevallen



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

Risicofactoren voor VTE

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

Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus 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.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma. Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren.	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de 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 Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus niet vooraf is gestaakt.
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 “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). Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus 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.
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Migraine.	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus

Symptomen van ATE

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

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

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

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

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

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

2. *Tumoren*

- In sommige studies is een verhoogd risico van baarmoederhalskanker bij langdurige gebruiksters van orale anticonceptiemiddelen gemeld, maar er blijft onenigheid bestaan over de mate waarin dit is toe te schrijven aan de versturende effecten van seksueel gedrag of het gebruik van anticonceptiemiddelen en andere factoren zoals het humaan papillomavirus (HPV).
- Bij een meta-analyse van 54 epidemiologische studies werd aangetoond dat er een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) is op het stellen van een diagnose van borstkanker bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken. Dat risico verdwijnt geleidelijk over een periode van 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Aangezien borstkanker zeldzaam is bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het verhoogde aantal gevallen van borstkanker bij huidige en recente combinatie-OAC-gebruiksters klein in vergelijking met het totale risico op borstkanker. Deze studies verschaffen geen bewijs voor een causaal verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij combinatie-OAC-gebruiksters, van de biologische effecten van combinatie-OAC's of van een combinatie van beiden. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.
- In zeldzame gevallen zijn goedaardige levertumoren en nog minder vaak maligne levertumoren gerapporteerd bij gebruiksters van combinatie-OAC's. In geïsoleerde gevallen hebben die tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Bij de differentiële diagnose

van hevige bovenbuikpijn, hepatomegalie of tekenen van intra-abdominale bloeding bij vrouwen die combinatie-OAC's innemen, moet worden gedacht aan een levertumor.

3. *Andere aandoeningen*

- Vrouwen met hypertriglyceridemie of een familiale voorgeschiedenis van hypertriglyceridemie kunnen een hoger risico op pancreatitis lopen bij gebruik van combinatie-OAC's.
- Hoewel een lichte stijging van de bloeddruk is gerapporteerd bij veel vrouwen die combinatie-OAC's innamen, is een klinisch relevante stijging zeldzaam. Er is geen verband aangetoond tussen het gebruik van combinatie-OAC's en klinische hypertensie. Als echter een aanhoudende, klinisch significante hypertensie optreedt tijdens het gebruik van een combinatie-OAC, kan het combinatie-OAC veiligheidshalve worden stopgezet en moet de hypertensie worden behandeld. Zo gewenst, kan het gebruik van een combinatie-OAC worden hervat als de bloeddruk normaal is geworden met een bloeddrukverlagende behandeling.
- De volgende aandoeningen kunnen optreden of verslechteren tijdens de zwangerschap en gebruik van combinatie-OAC's, maar de bewijzen van een verband met het gebruik van combinatie-OAC's zijn niet afdoende: geelzucht en/of jeuk door cholestase; vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; gehoordaling door otosclerose; (ereditair) angio-oedeem.
- Exogene oestrogenen kunnen mogelijk symptomen van erfelijke en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- In geval van acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kan het nodig zijn het gebruik van combinatie-OAC's te onderbreken tot de leverfunctiemarkers weer normaal zijn geworden. In geval van recidief van cholestatische icterus die voor het eerst is opgetreden tijdens een zwangerschap of vroeger gebruik van geslachtssteroiden, moeten de combinatie-OAC's worden stopgezet.
- Hoewel combinatie-OAC's een effect hebben op de perifere insulineresistentie en de glucosetolerantie, zijn er geen aanwijzingen dat het behandelingsschema bij diabetespatiënten die combinatie-OAC's gebruiken, moet worden gewijzigd. Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden geobserveerd tijdens inname van combinatie-OAC's.
- Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn in verband gebracht met het gebruik van combinatie-OAC's.
- Soms treedt een chloasma op, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een tendens tot chloasma moeten blootstelling aan de zon of ultraviolette stralen vermijden zolang ze combinatie-OAC's innemen.
- 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.

- Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus bevat lactose (55 mg). Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, Lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie die een lactosevrij dieet volgen, moeten daar rekening mee houden.

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

4.4.2 Medisch onderzoek/consultatie

Voor het starten of hervatten van Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus moet een volledige medische anamnese (met inbegrip van de familiale antecedenten) worden afgenomen en moet een zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (rubriek 4.3) en de waarschuwingen (rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus 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 de raad krijgen om de bijsluiter met informatie voor de gebruikster zorgvuldig te lezen en de gegeven adviezen te volgen. De frequentie en de aard van verdere periodieke controles moeten worden gebaseerd op erkende richtlijnen voor de praktijk en moeten op maat worden aangepast.

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

4.4.3 Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus kan verminderd zijn bij het vergeten van tabletten (zie rubriek 4.2 ‘Wat te doen na het vergeten van tabletten’), maag-darmstoornissen (zie rubriek 4.2 ‘Wat te doen bij maag-darmstoornissen’) of als gelijktijdig andere geneesmiddelen worden gebruikt die de plasmaconcentratie van ethinylestradiol en/of etonogestrel, de actieve metaboliet van desogestrel, verlagen (zie rubriek 4.5).

Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, moeten niet worden gebruikt tijdens het gebruik van Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus (zie rubriek 4.5).

4.4.4 Verminderde cycluscontrole

Bij alle gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC'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 onregelmatig bloedverlies langer aanhoudt of pas optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet rekening worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan curettage betekenen.

Bij sommige vrouwen treedt geen onttrekkingsbloeding op tijdens de tabletvrije periode. Als het combinatie-OAC werd ingenomen volgens de richtlijnen die worden beschreven in rubriek 4.2, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het combinatie-OAC echter voor de eerste gemiste onttrekkingsbloeding niet werd ingenomen conform die instructies of als er tweemaal na elkaar geen onttrekkingsbloeding optreedt, moet een zwangerschap worden uitgesloten voor het gebruik van het combinatie-OAC wordt voortgezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties

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

Farmacodynamische interacties

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

Daarom moeten gebruiksters van Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met dit combinatiemiddel wordt gestart. Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus kan 2 weken na afloop van de behandeling met het combinatiemiddel worden hervat.

Effecten van andere geneesmiddelen op Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus

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

Beleid bij interactie

Enzyminductie kan al worden waargenomen 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 enzyminducerende geneesmiddelen of kruidenmiddelen moeten naast Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus 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.

Langdurige behandeling

Bij vrouwen die een langdurige behandeling met enzyminducerende geneesmiddelen ondergaan, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aangeraden.

Stoffen die de klaring van Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus verhogen (enzyminductie), bijvoorbeeld:

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

Stoffen met variabele effecten op de klaring van Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus:

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

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

Stoffen die de klaring van Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus verlagen (enzymremmers):

De klinische relevantie van potentiële interacties met enzymremmers blijft onbekend. Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers (bijv. Ketoconazol, itraconazol, claritromycine) of matig (bijv. Fluconazol, diltiazem, erytromycine) kan de plasmaconcentraties van het oestrogeen of het progestageen verhogen, inclusief etonogestrel.

Er is aangetoond dat doses van 60 tot 120 mg / dag van etoricoxib de plasmaconcentraties van ethinylestradiol respectievelijk 1,4 tot 1,6-voudig verhogen wanneer ze gelijktijdig worden gebruikt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevat.

Effecten van Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus op andere geneesmiddelen
OAC's kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Hierdoor kunnen de concentraties in plasma en weefsel zowel toenemen (bijvoorbeeld ciclosporine) als afnemen (bijvoorbeeld lamotrigine). Klinische gegevens suggereren dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2 substraten remt, wat leidt tot een lichte (bijvoorbeeld theofylline) of matige (bijvoorbeeld tizanidine) verhoging van de plasmaconcentraties van deze middelen.

Laboratoriumtests

Het gebruik van contraceptieve steroïden kan de resultaten van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden waaronder biochemische parameters van de lever-, de schildklier-, de bijnier- en de nierfunctie, de plasmaconcentraties van (drager)eiwitten, bijv. corticosteroïdbindende globuline en lipiden/lipoproteïne fracties, parameters van het koolhydraatmetabolisme en parameters van de stolling en de fibrinolyse. De veranderingen blijven gewoonlijk binnen de normale referentiewaarden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Als een vrouw zwanger wordt tijdens behandeling met Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus, moet verdere inname direct worden stopgezet. In de meeste epidemiologische studies werd echter geen hoger risico op aangeboren misvormingen gerapporteerd bij kinderen van moeders die combinatie-OAC's hadden gebruikt voor de zwangerschap, en er werd evenmin een teratogeen effect gerapporteerd als per ongeluk een combinatie-OAC werd gebruikt tijdens de vroege zwangerschap.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

De melkproductie kan worden beïnvloed door combinatie-OAC's, omdat ze de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen veranderen. Daarom wordt het gebruik van combinatie-OAC's over het algemeen niet aanbevolen voor de zogende moeder haar kind volledig heeft gespeend. Kleine hoeveelheden van de contraceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen in de melk worden uitgescheiden, maar er zijn geen aanwijzingen dat dat een negatieve invloed heeft op de gezondheid van de zuigeling.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

Mogelijk gerelateerde ongewenste effecten die zijn gerapporteerd bij gebruiksters van Ethinylestradiol/Desogestrel 0,03 mg/0,15 mg Focus of combinatie-OAC-gebruiksters in het algemeen worden weergegeven in onderstaande tabel¹. Alle bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeemorgaanklasse en frequentie: vaak ($\geq 1/100$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($< 1/1000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem-/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid	Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Vochtretentie		

Psychische stoornissen	Depressieve gemoedsstem ming Gestoorde gemoedsstem ming	Verminderde libido	Verhoogde libido	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine		
Oogaandoeningen			Intolerantie voor contactlenzen	
Bloedvataandoeningen			Veneuze tromboembolie (VTE) Arteriële trombo- embolie (ATE)	
Maag-darmstelselaandoeningen	Nausea Buikpijn	Braken Diarree		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash Urticaria	Erythema nodosum Erythema multiforme	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijn in de borsten Gevoelige borsten	Vergroting van de borsten	Vaginale afscheiding Secretie uit de borsten	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Gewichtstoe- name		Gewichtsdaling	

¹ De meest overeenkomende MedDRA terminologie om een ongewenst effect te beschrijven is gebruikt. Synoniemen en gerelateerde aandoeningen zijn niet genoemd, maar moeten wel in overweging genomen worden.

Een aantal ongewenste effecten die gerapporteerd zijn bij combinatie-OAC-gebruikers is gedetailleerd beschreven in rubriek 4.4. Dit zijn onder andere: hypertensie, hormoonafhankelijke tumoren (bijvoorbeeld lever- of mammaetumoren) en chloasma.

Interacties

Doorbraakbloedingen en/of verminderde betrouwbaarheid kunnen het gevolg zijn van interacties van andere geneesmiddelen (enzyminduceerders) 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.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen gerapporteerd van ernstige schadelijke gevolgen van een overdosering. De symptomen die in dat geval kunnen optreden, zijn: misselijkheid, braken, en bij jonge meisjes, lichte vaginale bloeding. Er is geen antidotum en de verdere behandeling moet symptomatisch zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties
ATC-code: G03A A09.

De anticonceptieve werking van combinatie-OAC's berust op een samenspel van verschillende factoren, waarvan de ovulatierepressie en de veranderingen in het cervixslijm als de belangrijkste worden gezien. Naast bescherming tegen zwangerschap biedt het gebruik van combinatie-OAC's verschillende andere voordelen, die samen met de nadelen (zie rubrieken 4.4 en 4.8) van belang zijn bij de keuze van een geschikte methode van geboorteregeling. De cyclus is regelmatig en de menstruatie is vaak minder pijnlijk en gaat gepaard met minder bloedverlies. Het gevolg daarvan is een lagere incidentie van ijzergebreksanemie. Verder zijn er, bij gebruik van de hogergedoseerde combinatie-OAC's (50 µg ethinylestradiol), aanwijzingen voor een kleinere kans op het krijgen van fibrocysteuze mammaetumoren, ovariumcysten, ontstekingen in het kleine bekken (PID), ectopische zwangerschap en endometrium- en ovariumkanker. Het moet nog worden bevestigd of dit ook geldt voor de lagergedoseerde combinatie-OAC's.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Desogestrel

Absorptie

Per os toegediend desogestrel (DSG) wordt snel en volledig geabsorbeerd en omgezet in etonogestrel. Pieks serumconcentraties van ongeveer 2 ng/ml worden bereikt ongeveer 1,5 uur na toediening van een enkele dosis. De biologische beschikbaarheid is 62-81 %.

Distributie

Etonogestrel bindt zich aan serumalbumine en sex hormone binding globulin (SHBG). Slechts 2-4% van de totale serumconcentratie is aanwezig als vrij steroïd, 40-70% is specifiek gebonden aan SHBG. De door ethinylestradiol veroorzaakte stijging van SHBG beïnvloedt de distributie over de serumproteïnen, waardoor de SHBG-gebonden fractie stijgt en de albuminegebonden fractie daalt. Het ogenschijnlijke distributievolume van desogestrel is 1,5 l/kg.

Biotransformatie

Etonogestrel wordt volledig gemetaboliseerd door de bekende wegen van steroïdmetabolisme. De metabole klaring uit het serum is ongeveer 2 ml/min/kg. Er werd geen interactie bij gelijktijdige toediening van ethinylestradiol vastgesteld.

Eliminatie

De serumspiegels van etonogestrel dalen in twee fasen. De terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 30 uur. Desogestrel en zijn metabolieten worden via de urine en de gal uitgescheiden in een verhouding van ongeveer 6/4.

Evenwichtstoestand

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

Ethinylestradiol

Absorptie

Per os toegediend ethinylestradiol (EE) wordt snel en volledig geabsorbeerd. Pieks serumconcentraties van ongeveer 80 pg/ml worden bereikt 1-2 uur na inname van eenmalige dosis. De absolute biologische beschikbaarheid als resultaat van presystemische conjugatie en eerstestapassagemetabolisme is ongeveer 60%.

Distributie

Ethinylestradiol wordt sterk, maar aspecifiek gebonden aan serumalbumine (ongeveer 98,5%) en verhoogt de serumconcentraties van SHBG. Het ogenschijnlijke distributievolume is ongeveer 5 l/kg.

Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat presystemische conjugatie zowel in het slijmvlies van de dunne darm als in de lever. Ethinylestradiol wordt vooral gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering, maar er worden allerhande gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd en die zijn aanwezig als vrije metabolieten, glucuroniden en sulfaten. De metabole klaring is ongeveer 5 ml/min/kg. In vitro is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en ook een mechanistische remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

Eliminatie

De serumspiegels van ethinylestradiol dalen in twee fasen. De terminale eliminatiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Onveranderd ethinylestradiol wordt niet uitgescheiden; ethinylestradiolmetabolieten worden via de urine en de gal uitgescheiden in een verhouding van 4:6. De halfwaardetijd van excretie van de metabolieten is ongeveer 1 dag.

Evenwichtstoestand

De evenwichtsconcentraties worden bereikt na 3-4 dagen; de serumconcentraties van het geneesmiddel zijn dan 30-40% hoger dan na toediening van één enkele dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- **Kern van de tablet:**
 - Lactosemonohydraat
 - Maiszetmeel
 - Povidon K-30 (E1201)
 - D-alfatocoferol (E307)
 - Sojaboonolie
 - Gehydrateerd colloïdaal siliciumdioxide (E551)
 - Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)
 - Stearinezuur (E570)
- **Filmomhulling:**
 - Hypromellose 2910 (E464)
 - Triacetine (E1518)
 - Polysorbaat
 - Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.3 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.4 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van aluminiumdoordrukfolie en heldere tot licht opake PVC/PVDC-film.

Verpakkingsgrootten:

- 1 x 21 filmomhulde tabletten
- 3 x 21 filmomhulde tabletten
- 6 x 21 filmomhulde tabletten
- 13 x 21 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Westzijde 416
1506 GM Zaandam

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

RVG 110873

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 maart 2013

Datum van hernieuwing van de vergunning: 5 december 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3, 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 5.1, 5.2 en 5.3:
20 april 2024