

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bryoronna 28 150/30 microgram, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat:

desogestrel	0.15 mg
ethinylestradiol	0.03mg.

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.

Witte, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van 5,00 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie

Bij de beslissing om Bryoronna 28 voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze tromboembolie (VTE) en hoe het risico op VTE met Bryoronna 28 zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening: voor oraal gebruik.

##### **Hoe wordt Bryoronna 28 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 Bryoronna 28 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.w.z. de eerste dag van haar menstruele bloeding) 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 (COC), vaginale ring of pleister voor transdermaal gebruik):

Bryoronna 28 bij voorkeur moet worden begonnen op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die de werkzame stoffen bevat) van haar vorige COC, maar uiterlijk op de dag na het gebruikelijke tabletvrije interval (of interval met placebotabletten) van haar vorige COC.

"Wanneer een vaginale ring of een pleister voor transdermaal gebruik als gecombineerd anticonceptivum is gebruikt, dient Bryoronna 28 bij voorkeur te worden gestart op de dag van verwijdering, maar uiterlijk als de volgende ring of pleister zou moeten worden geplaatst." 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 Bryoronna 28.

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

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

De vrouw kan op onverschillig welke dag overschakelen van een pil met alleen progestagenen (in geval van een implantaat of een IUS kan worden overgeschakeld op de dag dat dat wordt verwijderd; bij een injecteerbare vorm op de dag dat de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar ze moet in elk geval de raad krijgen om de eerste 7 dagen van inname van tabletten tevens een barrièremethode te gebruiken.

- Na een miskraam tijdens het eerste trimester

De vrouw mag onmiddellijk starten. Als ze dat doet, hoeft ze geen extra contraceptieve maatregelen te nemen.

- Na bevalling of een miskraam tijdens het tweede trimester

- Vrouwen moeten de raad krijgen om te starten 21 tot 28 dagen na de bevalling of een miskraam tijdens het tweede trimester. Als ze later start, moet de vrouw de raad krijgen om de eerste 7 dagen tevens een barrièremethode te gebruiken. Als ze echter al geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet een zwangerschap worden uitgesloten voor ze het gebruik van COC start, ofwel moet ze wachten tot haar eerste menstruatie.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

### **Beleid bij gemiste tabletten**

Als ze een tablet **minder dan 12 uur geleden** had moeten innemen, vermindert de contraceptieve bescherming niet. De vrouw moet de tablet innemen zodra ze het zich herinnert, en moet de volgende tabletten innemen op het gebruikelijke tijdstip.

Als ze een tablet **meer dan 12 uur geleden** had moeten innemen, kan de contraceptieve bescherming verminderen. Het beleid bij gemiste tabletten kan worden geleid door de volgende twee basisregels:

1. De inname van tabletten mag nooit langer dan 7 dagen worden onderbroken.
2. 7 dagen ononderbroken inname van tabletten zijn nodig om de hypothalamus-hypofyse-ovariumas voldoende te onderdrukken.

Dienovereenkomstig kan het volgende advies worden gegeven in de dagelijkse praktijk:

- Week 1

De gebruikster moet de laatste gemiste tablet innemen zodra ze het zich herinnert, ook als dat betekent dat ze dan 2 tabletten tegelijkertijd moet innemen. Ze neemt dan verder tabletten in op het gebruikelijke tijdstip. Bovendien moet de volgende 7 dagen een barrièremethode worden gebruikt zoals een condoom. Als er de vorige 7 dagen geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, moet de mogelijkheid van zwangerschap worden overwogen. Hoe meer tabletten er zijn vergeten en hoe korter dat bij het normale tabletvrije interval is, des te hoger is het risico op zwangerschap.

- Week 2

De gebruikster moet de laatste gemiste tablet innemen zodra ze het zich herinnert, ook als dat betekent dat ze dan 2 tabletten tegelijkertijd moet innemen. Ze neemt dan verder tabletten in op het gebruikelijke tijdstip. Als de vrouw haar tabletten de 7 dagen voor de eerste gemiste tablet correct heeft ingenomen, hoeft ze geen extra contraceptieve voorzorgen te nemen. Maar als ze meer dan 1 tablet heeft gemist, moet de vrouw de raad krijgen om gedurende 7 dagen extra voorzorgen te nemen.

- Week 3

- 1.
2. Er is een risico op geringere betrouwbaarheid gezien het nakende tabletvrije interval van 7 dagen. Door aanpassing van het schema van inname van de tabletten kan echter een vermindering van de contraceptieve bescherming worden voorkomen. Als de vrouw één van de volgende twee opties naleeft, hoeft ze geen extra contraceptieve maatregelen te nemen op voorwaarde dat ze alle tabletten correct heeft ingenomen de laatste 7 dagen voor de eerste gemiste tablet. Als dat niet het geval is, moet ze de eerste van de volgende twee opties volgen en moet ze de volgende 7 dagen ook extra voorzorgen nemen.

1. **De gebruikster moet de laatste gemiste tablet innemen zodra ze het zich herinnert, ook als dat betekent dat ze dan 2 tabletten tegelijkertijd moet innemen. Ze neemt dan verder tabletten in op het gebruikelijke tijdstip. De volgende blisterverpakking moet worden gestart zodra de huidige blisterverpakking is uitgenomen. Er mag dus geen gat worden gelaten tussen de verpakkingen. De gebruikster zal waarschijnlijk pas een onttrekkingsbloeding krijgen op het einde van de tweede verpakking, maar ze kan wel spotting of een doorbraakbloeding krijgen op de dagen dat ze tabletten inneemt.**
2. **De vrouw kan ook de raad krijgen om geen tabletten meer van de huidige blisterverpakking in te nemen. Ze last dan een tabletvrij interval in van hoogstens 7 dagen, inclusief de dagen dat ze tabletten vergeten heeft, en ze gaat dan verder met de volgende blisterverpakking.**

**Als de vrouw tabletten heeft vergeten en daarna geen onttrekkingsbloeding krijgt tijdens het eerste normale tabletvrije interval, moet de mogelijkheid van zwangerschap worden overwogen.**

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

In geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bijv. braken of diarree) zal de absorptie misschien niet volledig zijn en moeten aanvullende contraceptieve maatregelen worden genomen. Als er braken optreedt binnen 3-4 uur na inname van de tablet, moet zo snel mogelijk een nieuwe (vervangende) tablet worden ingenomen. De nieuwe tablet moet zo mogelijk binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname van de tablet worden ingenomen. Als er meer dan 12 uur is verlopen, is het advies betreffende vergeten tabletten zoals gegeven in rubriek 4.2 “Beleid bij gemiste tabletten” van toepassing. Als de vrouw haar normale schema van inname van de tabletten niet wenst te veranderen, moet ze de extra tablet(ten) van een andere blisterverpakking innemen

#### **De maandelijkse bloeding uitstellen of blijvend naar een andere dag verplaatsen**

Uitstellen van de maandelijkse bloeding is geen indicatie voor het product. Om de menstruatie uit te stellen, in uitzonderlijke gevallen, moet de vrouw doorgaan met een andere blisterverpakking van Bryoronna 28 zonder tabletvrij interval. De maandelijkse bloeding kan zolang als gewenst is worden uitgesteld, maar niet langer dan tot het einde van de tweede verpakking. Tijdens het uitstellen kan de vrouw een doorbraakbloeding of spotting vertonen. Na het gebruikelijke tabletvrije interval van 7 dagen kan de regelmatige inname van Bryoronna 28 worden hervat.

Als een vrouw haar menstruatie wil verschuiven naar een andere dag van de week dan wat ze gewend is met haar huidige schema, kan ze de raad krijgen om het volgende tabletvrije interval in te korten met het gewenste aantal dagen. Hoe korter het interval, des te hoger is de kans dat ze geen onttrekkingsbloeding zal krijgen en dat ze een doorbraakbloeding en spotting zal vertonen tijdens de volgende verpakking (net als bij het uitstellen van een menstruatie).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van desogestrel bij adolescenten onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### **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 (anticardioline-antistoffen, lupusanticoagulans)
  - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
  - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
    - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
    - ernstige hypertensie
    - ernstige dislipoproteïnemie
- Pancreatitis of 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.
- Bryoronna 28 is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

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

##### **Waarschuwingen**

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Bryoronna 28 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 Bryoronna 28 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 Bryoronna 28, 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 Bryoronna 28, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**

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

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

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

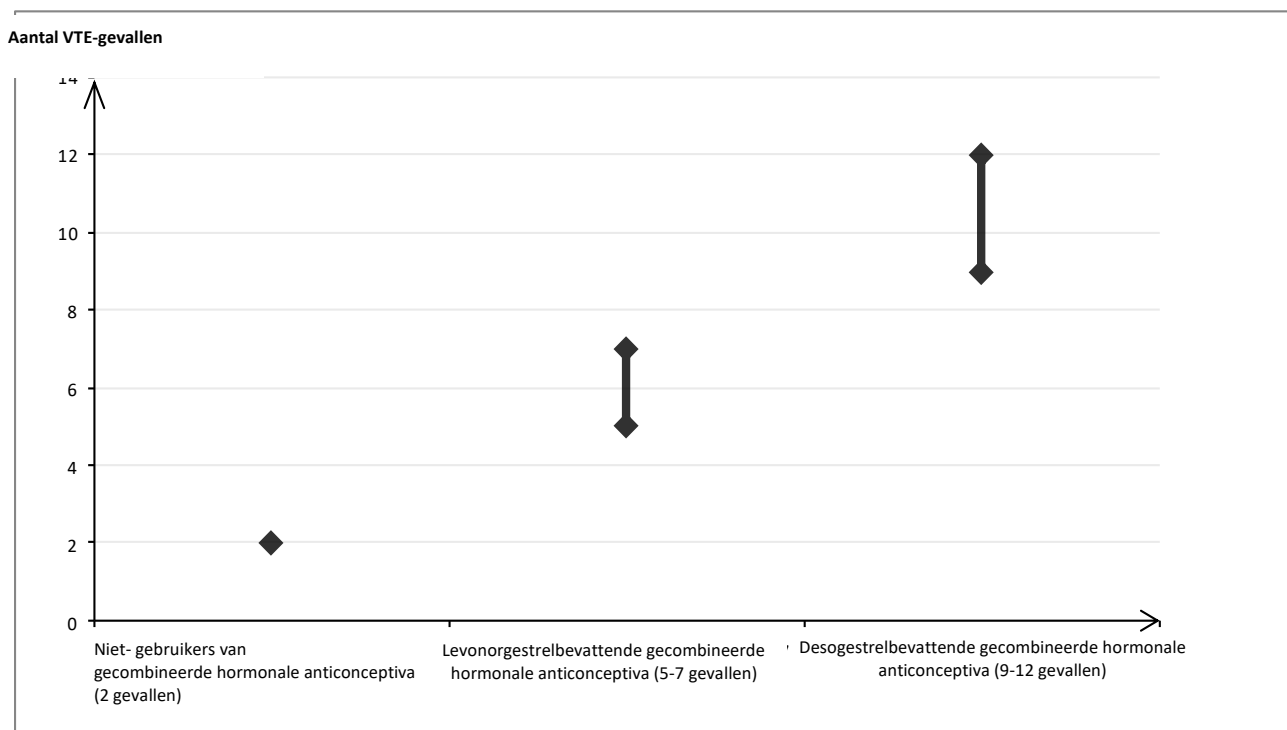
VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

---

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

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

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



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

### **Risicofactoren voor VTE**

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

Bryoronna 28 is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een verhoogd risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

**Tabel: Risicofactoren voor VTE**

<b>Risicofactor</b>	<b>Toelichting</b>
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma.  Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren.	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de 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 Bryoronna 28 niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 <sup>e</sup> jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE.	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte.
Toenemende leeftijd.	Vooraf boven de 35 jaar.

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

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



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

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

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

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

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

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

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

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

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

### **Risicofactoren voor ATE**

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Bryoronna 28 is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

**Tabel: Risicofactoren voor ATE**

<b>Risicofactor</b>	<b>Toelichting</b>
Toenemende leeftijd.	Vooraf boven de 35 jaar.
Roken.	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie.	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. 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 risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij combinatie-OAC-gebruiksters, van de biologische effecten van combinatie-OAC's of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder gevorderd 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 COC'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 COC'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 COC's.
- Hoewel een lichte stijging van de bloeddruk is gerapporteerd bij veel vrouwen die COC's innamen, is een klinisch relevante stijging zeldzaam. Er is geen verband aangetoond tussen het gebruik van COC's en klinische hypertensie. Als echter een aanhoudende, klinisch significante hypertensie optreedt tijdens het gebruik van een COC, kan het COC veiligheidshalve worden stopgezet en moet de hypertensie worden behandeld. Zo gewenst, kan het gebruik van een COC 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 COC's, maar de bewijzen van een verband met het gebruik van COC'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 COC'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 COC's worden stopgezet.
- Hoewel COC's een effect hebben op de perifere insulineresistentie en de glucosetolerantie, zijn er geen aanwijzingen dat het behandelingsschema bij diabetespatiënten die COC's gebruiken, moet worden gewijzigd. Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden geobserveerd tijdens inname van COC's.
- Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn in verband gebracht met het gebruik van COC'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 COC'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.
- Bryoronna 28 bevat lactose (55 mg). Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, Laplactasedeficiëntie 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.

## **Medisch onderzoek/consultatie**

Voor het starten of hervatten van Bryoronna 28 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 Bryoronna 28 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 moeten weten dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

## **Verminderde efficiëntie**

De efficiëntie van Bryoronna 28 kan verminderen als er tabletten worden overgeslagen (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, mogen niet worden ingenomen tijdens het gebruik van Bryoronna 28 omdat ze verlaagde plasmaconcentraties en verminderde klinische effecten van Bryoronna 28 (zie rubriek 4.5).

## **Verminderde cycluscontrole**

Met alle COC's kunnen onregelmatige bloedingen (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van gebruik. Een evaluatie van onregelmatige bloedingen heeft dan ook pas zin na een aanpassingsinterval van ongeveer drie cycli.

Als de onregelmatige bloedingen aanhouden of optreden na vroegere regelmatige cycli, moet worden gedacht aan niet-hormonale oorzaken en zijn toereikende diagnostische maatregelen geïndiceerd om kanker of een zwangerschap uit te sluiten. Daarvoor kan een curettage vereist zijn.

Bij sommige vrouwen treedt geen onttrekkingsbloeding op tijdens het tabletvrije interval. Als het COC werd ingenomen volgens de richtlijnen die worden beschreven in rubriek 4.2, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het COC 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 COC 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 Bryoronna 28 op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met dit combinatiemiddel wordt gestart. Bryoronna 28 kan 2 weken na afloop van de behandeling met het combinatiemiddel worden hervat.

### **Effecten van andere geneesmiddelen op Bryoronna 28**

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.

#### *Behandelstrategie*

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

#### *Kortdurende behandeling*

Vrouwen onder behandeling met enzym inducerende geneesmiddelen moeten naast Bryoronna 28 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 die niet worden beïnvloed door enzyminducerende geneesmiddelen, moeten worden overwogen.

#### *Stoffen die de klaring van Bryoronna 28 verhogen (enzyminductie), bijvoorbeeld:*

Fenytoïne, fenobarbital, primidon, bosentan, carbamazepine, rifampicine, en HIV proteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir), en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (bijvoorbeeld nevirapine, 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 Bryoronna 28:*

Veel combinaties van HIV-proteaseremmers (bijvoorbeeld nelfinavir) en niet-nucleoside reverse-transcriptase-remmers (bijvoorbeeld nevirapine), inclusief combinaties met Hepatitis C Virus (HCV) remmers (bijvoorbeeld boceprevir, telaprevir), kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met combinatie-OAC's, de plasmaconcentraties van het oestrogeen of 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 Bryoronna 28 'vermindere(n) (enzymremmers):*

De klinische relevantie van potentiële interacties met enzymremmers blijft onbekend.

Gelijktijdige toediening van sterke (bijv. Ketoconazol, itraconazol, claritromycine) CYP3A4-remmers of matig (bijv. Fluconazol, diltiazem, erytromycine) kan de serumconcentraties van oestrogeen of 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.

#### **Bryoronna 28 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). Klinische gegevens suggereren dat ethinylestradiol de klaring remt van CYP1A2-substraten die tot een zwakke (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

Bryoronna 28 is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Als een vrouw zwanger wordt tijdens behandeling met Bryoronna 28, moet verdere inname worden stopgezet. In de meeste epidemiologische studies werd echter geen hoger risico op aangeboren misvormingen gerapporteerd bij kinderen van moeders die COC's hadden gebruikt voor de zwangerschap, en er werd evenmin een teratogeen effect gerapporteerd als per ongeluk een COC 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 Bryoronna 28 hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### Borstvoeding

De melkproductie kan worden beïnvloed door COC's, omdat ze de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen veranderen. Daarom wordt het gebruik van COC'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 Bryoronna 28 of combinatie-OAC-gebruiksters in het algemeen worden weergegeven in onderstaande tabel<sup>1</sup>. 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).

<b>Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			Overgevoeligheid	Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem.
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Vochtretentie		
<b>Psychische stoornissen</b>	Depressieve gemoedsstemming Gestoorde gemoedsstemming	Verminderde libido	Verhoogde libido	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Migraine		
<b>Oogaandoeningen</b>			Intolerantie voor contactlenzen	
<b>Bloedvataandoeningen</b>			Veneuze tromboembolie (VTE)	



			Arteriële trombo-embolie (ATE)	
<b>Maag-darmstelsel-aandoeningen</b>	Nausea Buikpijn	Braken Diarree		
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		Rash Urticaria	Erythema nodosum Erythema multiforme	
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Pijn in de borsten Gevoelige borsten	Vergroting van de borsten	Vaginale afscheiding Secretie uit de borsten	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Gewichtstoe-namen		Gewichts-daling	

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

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 met 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](http://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 ijzerebreksanemie. Verder zijn er, bij gebruik van de hogerdoseerde 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 lagerdoseerde 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 de behandelingscyclus.

## **Ethinylestradiol**

### *Absorptie*

Per os toegediend ethinylestradiol (EE) wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piekserumconcentraties 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 eerstepassagemetabolisme 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 gehydroxyeerde 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 hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

**Werkzame filmomhulde tabletten (wit):**

- **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)

**Filmomhulde placebotabletten (groen):**

- **Kern van de tablet:**

Lactosemonohydraat  
Maiszetmeel  
Povidon K-30 (E1201)  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)  
Magnesiumstearaat (E572)

- **Filmomhulling:**

Hypromellose 2910 (E464)  
Triacetine (E1518)  
Polysorbaat  
Titaandioxide (E171)  
FD & C blauw 2 Aluminium lake (E132)  
Geel ijzeroxide (E172)

## **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 28 filmomhulde tabletten (21 werkzame tabletten plus 7 placebotabletten)  
3 x 28 filmomhulde tabletten (21 werkzame tabletten plus 7 placebotabletten)

6 x 28 filmomhulde tabletten (21 werkzame tabletten plus 7 placebotabletten)  
13 x 28 filmomhulde tabletten (21 werkzame tabletten plus 7 placebotabletten)

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**

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

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

RVG 110874

### **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 rubriek 7: 4 september 2024.