

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed 0,02 mg/3 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

24 roze filmomhulde tabletten (werkzame tabletten):

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

Hulpstof met bekend effect: 44 mg lactosemonohydraat.

4 witte placebo (niet werkzame) filmomhulde tabletten:

De tablet bevat geen werkzame stoffen.

Hulpstof met bekend effect: 89,5 mg waterrijke lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

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

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Dosering

Hoe wordt Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed ingenomen?

De tabletten moeten dagelijks op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, indien nodig met wat vloeistof, in de op de blisterverpakking aangegeven volgorde. De tabletten moeten zonder onderbreking worden ingenomen. Gedurende 28 opeenvolgende dagen moet één tablet per dag worden ingenomen. Elke volgende blisterverpakking wordt gestart op de dag na de laatste tablet van de vorige blisterverpakking. De onttrekkingsbloeding begint gewoonlijk 2-3 dagen na het begin van de witte placebotabletten (laatste rij) en is mogelijk nog niet voorbij voordat wordt gestart met de volgende

verpakking.

Hoe wordt begonnen met het innemen van Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed?

- Er is geen ander hormonaal anticonceptivum gebruikt (gedurende de afgelopen maand)
Het innemen van de tabletten dient te worden gestart op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw (d.w.z. de eerste dag van haar menstruele bloeding).
- Overschakelen van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (orale combinatieanticonceptiepil (COC), vaginale ring of transdermale pleister)

De vrouw dient bij voorkeur met Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed te beginnen op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die de werkzame stoffen bevat) van haar voorgaande COC, maar uiterlijk op de dag na het gebruikelijke tablet-vrije interval of de placebotabletfase van haar vorige COC. In het geval dat een vaginale ring of transdermale pleister is gebruikt, dient de vrouw bij voorkeur op de dag van verwijdering te beginnen met het gebruik van Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed, maar uiterlijk wanneer de volgende applicatie aangebracht had moeten worden.

- Overschakelen van een progestageenmethode (pil, injectie of implantaat met alleen progestageen) of een progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw kan elke dag overstappen van de pil met alleen progestageen (van een implantaat of IUS op de dag van de verwijdering, of van een injecteerbaar middel wanneer de volgende injectie zou moeten worden toegediend) maar dient in al deze gevallen te worden geadviseerd om gedurende de eerste 7 dagen waarop een tablet wordt ingenomen een aanvullende barrièremethode te gebruiken.

- Na een eerste-trimester-abortus

De vrouw kan onmiddellijk starten. Wanneer zij dat doet hoeft ze geen aanvullende anticonceptiemaatregelen te nemen.

- Na bevalling of abortus in het tweede trimester

Men dient vrouwen te adviseren te starten tussen de 21^e en 28^e dag na de bevalling of tweede-trimester-abortus. Als een vrouw later start dient men de vrouw te adviseren gedurende de eerste 7 dagen een aanvullende barrièremethode te gebruiken. Wanneer echter reeds geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, dient zwangerschap te worden uitgesloten voordat daadwerkelijk wordt gestart met het gebruik van COC of moet de vrouw wachten tot haar eerste menstruele periode.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Omgaan met gemiste tabletten

De placebotabletten (witte tabletten) uit de laatste (vierde) rij van de blisterverpakking zijn onbelangrijk. Zij moeten echter wel worden weggegooid om onbedoelde verlenging van de placebotabletfase te vermijden. Het volgende advies is alleen van toepassing op **gemiste werkzame tabletten**:

Wanneer de gebruikster **minder dan 24 uur** te laat is met het innemen van een tablet, is de anticonceptieve bescherming niet verminderd. De vrouw dient de tablet in te nemen zodra zij eraan denkt en de resterende tabletten dienen op de normale tijd te worden ingenomen.

Wanneer zij **meer dan 24 uur** te laat is met het innemen van een tablet, kan de anticonceptieve bescherming verminderd zijn. Het omgaan met gemiste tabletten kan worden begeleid door middel

van de volgende twee basisregels:

1. het aanbevolen hormoonvrije tabletinterval is 4 dagen; men mag nooit langer dan 7 dagen stoppen met de tabletten
2. om voldoende onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as te krijgen dienen de tabletten gedurende 7 dagen achter elkaar ingenomen te worden.

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

- Dag 1-7

De gebruikster dient de laatste gemiste tablet in te nemen zodra ze eraan denkt, ook als dit betekent dat zij 2 tabletten tegelijk moet innemen. Ze gaat dan verder met het innemen van de tabletten op haar gebruikelijke tijd. Daarnaast dient gedurende de volgende 7 dagen een aanvullende barrièremethode zoals een condoom te worden toegepast. Wanneer gedurende de voorgaande 7 dagen geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden dient men rekening te houden met een mogelijke zwangerschap. Hoe meer tabletten er zijn gemist en hoe dichter zij bij de placebotabletfase zitten, hoe hoger het risico op een zwangerschap is.

- Dag 8-14

De gebruikster dient de laatste gemiste tablet in te nemen zodra ze eraan denkt, ook als dit betekent dat zij 2 tabletten tegelijk moet innemen. Ze gaat dan verder met het innemen van de tabletten op haar gebruikelijke tijd. Op voorwaarde dat de vrouw haar tabletten gedurende de 7 dagen vóór de eerste gemiste tablet correct heeft ingenomen, hoeven er geen extra anticonceptievoorzorgsmaatregelen te worden genomen. Wanneer zij echter meer dan 1 tablet heeft gemist, dient men de vrouw te adviseren gedurende 7 dagen aanvullende barrièremethode te gebruiken.

- Dag 15-24

Het risico van verminderde betrouwbaarheid wordt groter naarmate de placebotabletfase nadert. Door het schema voor het innemen van de tabletten aan te passen kan verminderde anticonceptiebescherming echter nog steeds worden voorkomen. Door zich te houden aan een van de volgende twee opties is het daarom niet nodig aanvullende anticonceptievoorzorgsmaatregelen te nemen, op voorwaarde dat de vrouw alle tabletten gedurende de 7 dagen vóór de gemiste tablet correct heeft ingenomen. Wanneer dit niet het geval is, dient zij de eerste van de twee opties te volgen en gedurende de volgende 7 dagen bovendien een aanvullende barrièremethode te gebruiken.

1. De gebruikster dient de laatste gemiste tablet in te nemen zodra ze eraan denkt, ook als dit betekent dat zij 2 tabletten tegelijk moet innemen. Ze gaat dan verder met het innemen van de tabletten op haar gebruikelijke tijd tot de werkzame tabletten allemaal zijn opgebruikt. De vier witte placebotabletten van de laatste rij moeten worden weggegooid. Er moet meteen worden begonnen met de volgende blisterverpakking. Het is niet waarschijnlijk dat de gebruikster vóór het einde van de tweede blisterverpakking een onttrekkingsbloeding krijgt, maar zij kan wat spotting of een doorbraakbloeding ondervinden op dagen waarop zij tabletten inneemt.
2. Men kan de vrouw ook adviseren te stoppen met het innemen van werkzame tabletten uit de huidige blisterverpakking. Zij dient dan 4 achtereenvolgende dagen geen werkzame tabletten te slikken. De dag(en) waarop de vrouw een tablet of tabletten heeft gemist worden bij deze 4 dagen meegerekend. In plaats van de werkzame tabletten, moet ze de witte placebotabletten van de laatste rij innemen en vervolgens doorgaan met de volgende blisterverpakking.

Wanneer de vrouw een aantal tabletten vergeet in te nemen en vervolgens geen onttrekkingsbloeding krijgt in de placebotabletfase, moet men rekening houden met een eventuele zwangerschap.

Advies in geval van maag-darmstoornissen

In geval van ernstige maag-darmstoornissen (bijv. braken of diarree), is absorptie mogelijk niet volledig en dienen aanvullende anticonceptie maatregelen te worden genomen. Wanneer binnen 3-4 uur na het innemen van de werkzame tablet wordt gebraakt, dient zo snel mogelijk een nieuwe (vervangende) tablet te worden ingenomen. De nieuwe tablet dient indien mogelijk binnen 24 uur na de gebruikelijke tijd van innemen van de tablet te worden ingenomen. Wanneer er meer dan 24 uur verstreken is, geldt het advies voor de gemiste tabletten dat in rubriek 4.2 “Omgaan met gemiste tabletten” is gegeven. Wanneer de vrouw haar gebruikelijke schema van innemen niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere blisterverpakking nemen.

Hoe wordt een onttrekkingsbloeding uitgesteld

Om een menstruatie uit te stellen dient de vrouw door te gaan met een volgende blisterverpakking van Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed zonder de placebotabletten uit de huidige verpakking in te nemen. De verlenging kan zo lang worden voortgezet als men wil tot het einde van de werkzame tabletten in de tweede verpakking. Gedurende de verlenging kan de vrouw een doorbraakbloeding of spotting ondervinden. De reguliere inname van Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed wordt vervolgens hervat na de fase met placebotabletten.

Om haar menstruaties te verschuiven naar een andere dag van de week dan waaraan de vrouw gewend is met het huidige schema, kan men haar adviseren haar komende placebotabletfase met zoveel dagen te verkorten als ze wil. Hoe korter het interval, hoe hoger het risico dat zij geen onttrekkingsbloeding heeft en doorbraakbloeding en spotting zal ondervinden tijdens de volgende verpakking (net als wanneer een menstruatie wordt uitgesteld).

Aanvullende informatie over speciale populaties

Pediatrische patiënten

Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed is alleen geïndiceerd na de menarche.

Ouderen

Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (COC's) mogen niet worden gebruikt bij een van de onderstaande aandoeningen. Wanneer een van deze situaties voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van COC's, dient onmiddellijk te worden gestopt met het product.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])

- Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
- Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
- Een hoog risico van veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
 - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
 - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack (TIA))
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans)
 - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
 - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dislipoproteïnemie
- Aanwezigheid of een voorgeschiedenis van ernstige leverziekte zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen
- Aanwezigheid of een voorgeschiedenis van levertumoren (benigne of maligne)
- Bekende of vermoedelijke geslachtshormoonafhankelijke maligne tumoren (bijv. van de geslachtsorganen of de borsten)
- Ongediagnosticeerde vaginale bloeding
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed 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 Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed 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/Drospirenon Xiromed moet worden gestaakt.
- Indien een VTE of ATE wordt bevestigd of vermoed, dient het gebruik van de COC te worden gestaakt. Indien er een antistollingsbehandeling wordt gestart, dient er met een adequate alternatieve anticonceptie te worden begonnen, aangezien de antistollingsbehandeling teratogeen is (cumarinen).
- Stoomissen in de bloedsomloop

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico van veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel,**

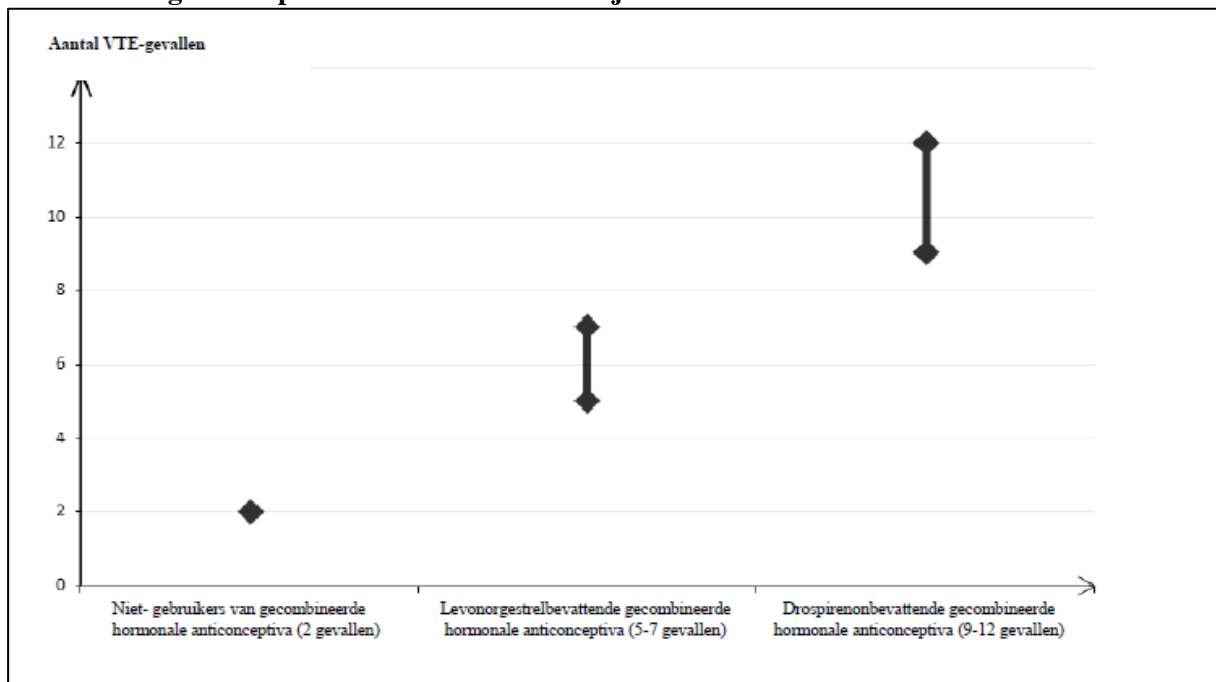
norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed, kunnen tot twee keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico van VTE mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed, 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 drospirenonbevattend gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6² vrouwen die een levonorgestrelbevattend gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling. VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar



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

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

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/Drospirenon Xiromed 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/Drospirenon Xiromed niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze 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
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 kraambedperiode (voor informatie over “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

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

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (LE):

- 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 cerebrovasculair accident (CVA) bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed 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.

Tumoren

Een verhoogd risico van baarmoederhalskanker bij langdurige gebruiksters van COC's (> 5 jaar) wordt in sommige epidemiologische onderzoeken gemeld, maar het is nog steeds niet duidelijk in welke mate deze bevinding kan worden toegeschreven aan de storende effecten van seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken rapporteerde dat er een iets verhoogd relatief risico (RR = 1,24) is op een diagnose van borstkanker bij vrouwen die op dit moment COC's gebruiken. Het extra risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het gebruik van COC's. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de leeftijd van 40 jaar, is het extra aantal diagnoses van borstkanker bij vrouwen die nu COC's gebruiken of dat onlangs hebben

gedaan klein in vergelijking met het totale risico op borstkanker. Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het opgemerkte patroon van een verhoogd risico kan het gevolg zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van COC's, de biologische effecten van COC's of een combinatie van beide. De gediagnosticeerde borstkankers bij vrouwen die ooit een COC hebben gebruikt zijn over het algemeen klinisch minder gevorderd dan de kankers die worden gediagnosticeerd bij degenen die nooit hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van COC's benigne levertumoren gemeld, en nog zeldzamer maligne levertumoren. In incidentele gevallen hebben deze tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. In gevallen van ernstige pijn in de bovenbuik, bij leververgroting of tekenen van intra-abdominale hemorrhagie bij vrouwen die COC's gebruiken dient een levertumor te worden meegenomen in de differentiaaldiagnose.

Met het gebruik van COC's in hogere doses (50 microgram ethinylestradiol) wordt het risico van endometriumkanker en eierstokkanker verlaagd. Of dit ook betrekking heeft op lager gedoseerde COC's is nog niet bevestigd.

Andere aandoeningen

De progestinecomponent in dit middel is een aldosteronantagonist met kaliumsparende eigenschappen. In de meeste gevallen is geen verhoging van kaliumspiegels te verwachten. Echter, steeg in een klinisch onderzoek bij sommige patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie de serumkaliumspiegels licht, maar niet significant tijdens het gebruik van drospirenon en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen. Daarom wordt geadviseerd om tijdens de eerste behandelingscyclus het serumkalium te controleren bij patiënten met nierinsufficiëntie bij wie het serumkalium voor de behandeling reeds in het hogere referentiebereik viel, en met name tijdens gelijktijdig gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen. Zie ook rubriek 4.5.

Vrouwen met hypertriglyceridemie, of met een familiegeschiedenis daarvan, kunnen bij het gebruik van COC's een verhoogd risico lopen op het krijgen van pancreatitis.

Hoewel er lichte verhogingen in bloeddruk zijn gemeld bij veel vrouwen die COC's gebruiken, zijn klinische relevante verhogingen zeldzaam. Alleen in deze zeldzame gevallen is onmiddellijk stoppen met de COC gerechtvaardigd. Wanneer, tijdens het gebruik van een COC bij reeds bestaande hypertensie, constant hoge bloeddrukwaarden of een significante verhoging van de bloeddruk niet adequaat reageren op antihypertensieve behandeling, moet de COC worden gestaakt. Wanneer dit passend wordt geacht kan het gebruik van COC's worden hervat wanneer normaalwaarden kunnen worden bereikt met antihypertensieve therapie.

Van de volgende aandoeningen is gemeld dat ze kunnen optreden of verslechteren tijdens zowel de zwangerschap als het gebruik van COC's, maar het bewijs voor een verband met COC-gebruik is niet eenduidig: geelzucht en/of pruritus in verband met cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematodes; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; gehoorverlies in verband met otosclerose.

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

Acute of chronische leverinsufficiënties kunnen een onderbreking van het gebruik van COC's noodzakelijk maken totdat leverfunctiemarkers genormaliseerd zijn. Terugkerende cholestatische geelzucht en/of cholestase-gerelateerde pruritus die voorheen optrad in de zwangerschap of tijdens eerder gebruik van geslachtssteroïden vereist het stoppen van COC's.

Hoewel COC's een effect kunnen hebben op perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs voor een noodzaak het therapeutische regime te veranderen bij diabetici die COC's in lage

dosis gebruikten (die < 0,05 mg ethinylestradiol bevatten). Vrouwen met diabetes dienen echter zorgvuldig geobserveerd te worden, met name in de eerste fase van gebruik van COC's.

Verergering van endogene depressie, van epilepsie, van de ziekte van Crohn en van colitis ulcerosa is gerapporteerd tijdens het gebruik van COC's.

Van tijd tot tijd kan een chloasma optreden, met name bij vrouwen met een chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een aanleg voor chloasma dienen blootstelling aan de zon of ultraviolette straling tijdens het gebruik van COC's te vermijden.

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/Drospirenon Xiromed bevat lactose en natrium

Elke roze tablet van dit geneesmiddel bevat 44 mg lactosemonohydraat en elke witte tablet bevat 89,5 mg watervrije lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Medisch onderzoek/consultatie

Voordat met Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed, ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

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

Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van COC's kan verminderd zijn bij onder andere gemiste werkzame tabletten (zie rubriek 4.2), maag-darmstelselaandoeningen tijdens het innemen van werkzame tabletten (zie rubriek 4.2) of gelijktijdige medicatie (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

Bij alle COC's kan onregelmatige bloeding (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste paar maanden van gebruik. Daarom heeft de evaluatie van onregelmatige bloeding alleen zin na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Wanneer de onregelmatige bloedingen langer aanhouden of optreden na eerdere regelmatige cycli, dient men te denken aan niet-hormonale oorzaken en zijn adequate, diagnostische maatregelen, waaronder mogelijk curettage, geïndiceerd om maligniteit of zwangerschap uit te sluiten. Bij sommige vrouwen zal een onttrekkingsbloeding mogelijk niet optreden tijdens de placebotabletfase. Wanneer de COC's zijn ingenomen volgens de richtlijnen beschreven in rubriek 4.2, is het niet waarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Wanneer COC's echter voorafgaand aan de eerste gemiste onttrekkingsbloeding niet volgens de instructies zijn ingenomen of wanneer twee onttrekkingsbloedingen zijn gemist, dient zwangerschap te worden uitgesloten alvorens door te gaan met het innemen van de COC's.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: De voorschriftinformatie van gelijktijdige medicaties dient geraadpleegd te worden voor het identificeren van mogelijke interacties.

Pharmacodynamische interacties

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

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

- Effecten van andere geneesmiddelen op Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren, wat een verhoogde klaring van geslachtshormonen kan veroorzaken en wat kan leiden tot doorbraakbloedingen en/of falen van de anticonceptiva.

Aanpak

Enzyminductie kan al na enkele dagen behandeling worden waargenomen. Maximale enzyminductie wordt over het algemeen binnen enkele weken gezien. Na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel kan de enzyminductie gedurende ongeveer 4 weken aanhouden.

Kortetermijnbehandeling

Vrouwen die een behandeling ondergaan met enzym-inducerende geneesmiddelen dienen naast het COC tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode te gebruiken. De barrièremethode dient te worden gebruikt gedurende de hele periode van concomiterende behandeling met het geneesmiddel en gedurende 28 dagen nadat daarmee is gestopt. Als de behandeling met het geneesmiddel voortduurt nadat alle actieve tabletten in de COC-verpakking zijn ingenomen, moeten de placebotabletten worden weggegooid en moet er meteen met een nieuwe verpakking worden gestart.

Langetermijnbehandeling

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

De volgende interacties werden gemeld in de literatuur.

Stoffen die de klaring van COC's verhogen (verminderde werkzaamheid van COC's door enzyminductie), bv.:

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

Stoffen met variabele effecten op de klaring van COC's:

Indien ze gelijktijdig met COC's worden toegediend, kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, met inbegrip van combinaties met HCV-remmers, de plasmaconcentraties van oestrogeen of progestine verhogen of verlagen. Het netto-effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom dient de productinformatie van de gelijktijdig toegediende hiv-/HCV-medicatie te worden geraadpleegd om mogelijke interacties en alle relevante aanbevelingen na te gaan. In geval van twijfel dienen vrouwen die een behandeling krijgen met proteaseremmers of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors een aanvullende barrièremethode voor anticonceptie te gebruiken.

Stoffen die de klaring van COC's verlagen (enzymremmers):

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is nog onbekend.

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

In een multidosedose studie met een combinatie van drospirenon (3 mg/dag) en ethinylestradiol (0,02 mg/dag) en het gelijktijdig gebruik van de sterke CYP3A4 remmer ketoconazol gedurende 10 dagen steeg de AUC (0-24 uur) van drospirenon en ethinylestradiol respectievelijk 2,7 keer en 1,4 keer. Er is aangetoond dat een etoricoxibdosering van 60-120 mg/dag de plasmaconcentratie van ethinylestradiol 1,4 tot 1,6 keer verhoogt bij gelijktijdig gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevatte.

- Effect van Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed op andere geneesmiddelen

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

Op basis van in vivo-interactieonderzoeken bij vrouwelijke vrijwilligers die omeprazol, simvastatine en midazolam gebruikten als markersubstraat, is een klinisch relevante interactie van drospirenon bij doses van 3 mg met het door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van andere werkzame stoffen niet waarschijnlijk.

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

Bij patiënten zonder nierinsufficiëntie werd bij gelijktijdig gebruik van drospirenon en ACE-remmers of NSAID's geen significant effect op het serumkalium gezien. Desondanks is gelijktijdig gebruik van Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed met aldosteronantagonisten of kaliumsparende diuretica niet bestudeerd. In dit geval dient het serumkalium te worden getest tijdens de eerste behandelingscyclus. Zie ook rubriek 4.4.

- Andere vormen van interactie

Laboratoriumtests

Het gebruik van anticonceptiesteroïden kan de resultaten van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie; plasmaspiegels van (drager-) proteïnen zoals corticosteroidenbindende globuline en lipide/lipoproteïne fracties; parameters van koolhydraatmetabolisme en parameters van coagulatie en fibrinolyse. Veranderingen blijven over het algemeen binnen het normale laboratoriumbereik. Drospirenon veroorzaakt een verhoging van plasmarenine-activiteit en plasma-aldosteron, als gevolg van zijn milde antimineralocorticoïde activiteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap.

Wanneer zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed, dient verdere inname onmiddellijk gestaakt te worden. Uitgebreide epidemiologische onderzoeken hebben echter aangetoond dat er noch een verhoogd risico is op geboortefwijkingen bij kinderen van wie de moeder COC's gebruikte in de periode voorafgaand aan de zwangerschap, noch een toegenomen risico op teratogene afwijkingen wanneer COC's werden ingenomen tijdens de zwangerschap zonder dat de gebruikster wist dat zij zwanger was.

Dierproeven hebben bijwerkingen aangetoond tijdens zwangerschap en het geven van borstvoeding (zie rubriek 5.3). Op basis van gegevens uit deze dierproeven kunnen bijwerkingen ten gevolge van hormonale werking van de werkzame stoffen niet worden uitgesloten. Algemene ervaring met COC's tijdens de zwangerschap heeft echter geen aanwijzing gegeven voor een werkelijke bijwerking bij de mens.

De beschikbare gegevens met betrekking tot het gebruik van Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed tijdens de zwangerschap zijn te beperkt om conclusies te kunnen trekken met betrekking tot de negatieve effecten van Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed op de zwangerschap, de gezondheid van de foetus of het pasgeboren kind. Vooralnog zijn er geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.

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

Borstvoeding

De borstvoeding kan worden beïnvloed door COC's omdat zij de hoeveelheid kunnen verminderen en de samenstelling van borstvoeding kunnen veranderen. Het gebruik van COC's dient daarom over het algemeen niet te worden aanbevolen voordat de moeder die borstvoeding geeft is gestopt met het geven van borstvoeding aan haar kind. Kleine hoeveelheden van de anticonceptiesteroïden en/of hun metabolieten kunnen met de melk worden uitgescheiden tijdens gebruik van COC's. Deze hoeveelheden kunnen een effect hebben op het kind.

Vruchtbaarheid

Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed is geïndiceerd voor het voorkomen van zwangerschap. Voor informatie over het terugkeren van fertiliteit, zie rubriek 5.1.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij gebruiksters van COC's is geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen opgemerkt.

4.8. Bijwerkingen

Voor ernstige ongewenste effecten bij gebruiksters van een combinatie-OAC zie ook rubriek 4.4. De volgende ongewenste geneesmiddelenreacties zijn gerapporteerd tijdens gebruik van Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed.

In de onderstaande tabel worden de bijwerkingen vermeld volgens de systeem/orgaanklassen van MedDRA (MedDRA SOCs). De frequenties zijn gebaseerd op gegevens van klinische studies. Voor de omschrijving van een bepaalde reactie, diens synoniemen en gerelateerde aandoeningen wordt de meest geschikte MedDRA-term gebruikt.

Bijwerkingen die in verband zijn gebracht met het gebruik van Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed als oraal anticonceptiemiddel of bij de behandeling van matige acne vulgaris volgens de MedDRA systeemorgaanklassen en MedDRA-termen

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA versie 18.0)	Vaak (1/100, < 1/10)	Soms (1/1.000, < 1/100)	Zelden (1/10.000, < 1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candidiasis	
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Anemie, Trombocytemie	
Immuunsysteem- aandoeningen			Allergische reactie	Overgevoeligheid Verergering van symptomen van erfelijk of verworven angio- oedeem
Endocriene aandoeningen			Endocriene aandoening	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			Toegenomen eetlust, Anorexie, Hyperkaliëmie, Hyponatriëmie	
Psychische stoornissen	Emotionele labiliteit	Depressie, Nervositeit, Slaperigheid	Anorgasmie, Slapeloosheid	
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, Paresthesie	Vertigo, Tremor	
Oogaandoeningen			Conjunctivitis, Droge ogen, Oogaandoeningen	
Hart- aandoeningen			Tachycardie	
Bloedvat- aandoeningen		Migraine Spataderen, Hypertensie	Veneuze trombo- embolie (VTE),	

			Arteriële trombo-embolie (ATE), Flebitis, Bloedvat-aandoening, Neusbloeding, Syncope	
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Buikpijn, Braken, Dyspepsie, Winderigheid, Gastritis, Diarree	Opgezette buik, Maag-darm-aandoening, Vol gevoel in de maag en darmen, Hiatushernia, Orale candidiasis, Constipatie, Droge mond	
Lever- en galaandoeningen			Pijn aan de galwegen of galblaas, Cholecystitis	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Acne, Pruritus, Huiduitslag	Chloasma, Eczeem, Alopecie, Acne, Droge huid, Erythema nodosum, Hypertrichosis, Huidaandoening, Huidstriae, Contactdermatitis, Fotosensitieve dermatitis, Knobbeltjes in de huid	Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en Bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn, Pijn in extremiteiten, Spierkrampen		
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Pijn in de borsten, Metrorragie*, Amenorroe	Vaginale candidiasis, Bekkenpijn, Groter worden van de borsten, Fibrocysten in de borst, Uteriene / Vaginale bloeding*, Genitale uitscheiding, Opvliegers, Vaginitis,	Dyspareunie, Vulvovaginitis, Postcoïtale bloeding, Onttrekkingsbloeding, Cysten in de borsten, Borsthyperplasie, Borstneoplasma, Cervixpoliep, Endometriale atrofie, Ovariumcyste,	

		Menstruatie- stoornis, Dysmenorroe, Hypomenorroe, Menorragie, Vaginale droogte, Verdacht Papanicolaou- uitstrijkje, Verminderde libido	Uteriene vergroting	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Asthenie, Toegenomen transpiratie, Oedeem (Gegeneraliseerd oedeem, perifeer oedeem, gezichtsoedeem)	Malaise	
Onderzoeken		Gewichtstoename	Gewichtsafname	

* bloedingsonregelmatigheden die gewoonlijk afnemen tijdens voortgezette behandeling

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij vrouwen die COC's gebruiken en die zijn besproken in rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik":

- Veneuze trombo-embolieën
- Arteriële trombo-embolieën
- Hypertensie;
- Levertumoren;
- Optreden of verslechtering van aandoeningen waarbij geen eenduidig verband is met het gebruik van COC's: De ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, uterusmyomen, porfyrie, systemische lupus erythematoses, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom, cholestatische geelzucht;
- Chloasma;
- Bij acute of chronische leverinsufficiënties kan het stoppen met het gebruik van COC's noodzakelijk zijn tot leverfunctiemarkers genormaliseerd zijn;

De frequentie van diagnose van borstkanker is heel licht toegenomen bij gebruiksters van COC's. Omdat borstkanker zeldzaam is bij vrouwen onder de 40 jaar is de verhoging van het aantal gering in vergelijking met het totale risico van borstkanker. Het oorzakelijk verband met het gebruik van COC's is onbekend. Voor verdere informatie, zie rubrieken 4.3 en 4.4.

Interacties

Doorbraakbloeding en/of falende anticonceptie kunnen een gevolg zijn van interacties van andere geneesmiddelen (enzym-induceerders) met orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is nog geen ervaring met overdosering met Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed. Op basis van algemene ervaring met orale combinatie-anticonceptiva zijn symptomen die in geval van inname van een overdosering van werkzame tabletten mogelijk kunnen optreden: misselijkheid, braken en onttrekkingsbloeding. Een onttrekkingsbloeding kan zelfs bij meisjes vóór hun menarche optreden, als zij per ongeluk het geneesmiddel innemen. Er zijn geen antidota en verdere behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geslachtshormonen voor systemisch gebruik; progestagenen en oestrogenen, combinatiepreparaten, ATC-code: G03AA12.

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

Het anticonceptie-effect van Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed is gebaseerd op de interactie van diverse factoren, waarbij de ovulatieremming en de veranderingen in het endometrium als de belangrijkste worden beschouwd.

In een studie naar de ovulatieremming in 3 cycli werd een behandelingschema met drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 0,02 mg van 24 dagen vergeleken met een behandelingschema van 21 dagen. Het schema van 24 dagen werd in verband gebracht met een sterkere onderdrukking van de folliculaire ontwikkeling. Na opzettelijk geïntroduceerde doseringsfouten tijdens de derde cyclus van de behandeling was het percentage van de vrouwen dat ovariumactiviteit vertoonde met inbegrip van ontsnappingsovulaties hoger in de groep met het behandelingschema van 21 dagen dan in de groep met het behandelingschema van 24 dagen. De ovariumactiviteit keerde tijdens de cyclus na de behandeling terug tot het niveau van voor de behandeling bij 91,8% van de vrouwen die behandeld werden met het schema van 24 dagen.

Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed is een oraal combinatie-anticonceptivum met ethinylestradiol en het progestageen drospirenon. Bij een therapeutische dosering bezit drospirenon ook anti-androgene en milde antimineralocorticoïde eigenschappen. Het heeft geen oestrogene, glucocorticoïde en antiglucocorticoïde werking. Dit geeft drospirenon een farmacologisch profiel dat het natuurlijke hormoon progesteron het meest benadert.

Er zijn indicaties uit klinische onderzoeken dat de milde antimineralocorticoïde eigenschappen van Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed resulteren in een mild antimineralocorticoïd effect.

Er zijn twee multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed te evalueren bij vrouwen met matige acne vulgaris.

In vergelijking met placebo toonde het gebruik van Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed na zes maanden behandeling een statistisch significante vermindering van 15,6% (49,3% versus 33,7%) in ontstekingslesies, 18,5% (40,6% versus 22,1%) bij lesies zonder ontsteking en 16,5% (44,6% versus 28,1%) in totale lesietellingen. Daarnaast vertoonde een hoger percentage proefpersonen 11,8%

(18,6% versus 6,8%), een ‘schone’ of ‘bijna schone’ beoordeling op de Investigator’s Static Global Assessment (ISGA; Statische algemene beoordeling schaal van de onderzoeker).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Drospirenon

Absorptie

Oraal toegediend drospirenon wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd. Maximale concentraties van de werkzame stof in het serum van ongeveer 38 ng/ml worden bereikt na ongeveer 1-2 uur na eenmalige inname. Biologische beschikbaarheid ligt tussen 76 en 85 %. Gelijktijdige inname van voedsel is niet van invloed op de biologische beschikbaarheid van drospirenon.

Distributie

Na orale toediening dalen de serumdrospirenonspiegels met een eliminatiehalfwaardetijd van 31 uur. Drospirenon wordt gebonden aan serumalbumine en bindt niet aan geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) of corticoïdbindend globuline (CBG). Slechts 3 - 5 % van de totale serumconcentraties van de werkzame stof is aanwezig als vrije steroïde. De door ethinylestradiol geïnduceerde verhoging van het SHBG is niet van invloed op de serumproteïnebinding van drospirenon. Het gemiddelde schijnbare distributievolume van drospirenon is $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformatie

Drospirenon wordt uitgebreid gemetaboliseerd na orale toediening. De belangrijkste metabolieten in het plasma zijn de zure vorm van drospirenon, gegenereerd door het openen van de lactonring, en het 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfaat, gevormd door reductie en vervolgens sulfatering. Drospirenon is ook onderhevig aan oxidatief metabolisme gekatalyseerd door CYP3A4. In vitro kan drospirenon de cytochroom P450-enzymen CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 zwak tot matig remmen.

Eliminatie

De metabole klaringssnelheid van drospirenon in het serum is $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon wordt in onveranderde vorm alleen uitgescheiden in sporenhoeveelheden. De metabolieten van drospirenon worden uitgescheiden met de feces en urine met een excretieverhouding van ongeveer 1,2 tot 1,4. De halfwaardetijd van metabolietenuitscheiding met de urine en feces is ongeveer 40 uur.

Steady-state-condities

Tijdens een behandelingscyclus worden maximum steady-state concentraties van drospirenon in het serum van ongeveer 70 ng/ml bereikt na een behandeling van ongeveer acht dagen. Serumdrospirenonspiegels vermeerderden met een factor van ongeveer 3 als gevolg van de verhouding tussen eliminatiehalfwaardetijd en doseringsinterval.

Speciale populaties

Effect van nierinsufficiëntie

Steady-state serumdrospirenonspiegels bij vrouwen met een milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring CLcr, 50-80 ml/min) waren vergelijkbaar met die van vrouwen met een normale nierfunctie. De serumdrospirenonspiegels waren gemiddeld 37% hoger bij vrouwen met een matige nierinsufficiëntie (CLcr, 30 - 50 ml/min) in vergelijking met die bij vrouwen met een normale nierfunctie. Behandeling

met drospirenon werd ook goed verdragen door vrouwen met milde en matige nierinsufficiëntie. Behandeling met drospirenon vertoonde geen klinisch significant effect op serumkaliumconcentratie.

Effect van leverinsufficiëntie

In een onderzoek met een enkele dosis, was de orale klaring (CL/F) ongeveer 50% verlaagd bij vrijwilligers met een matige leverinsufficiëntie in vergelijking met die met een normale leverfunctie. De waargenomen daling in drospirenonklaring bij vrijwilligers met een matige leverinsufficiëntie vertaalde zich niet in een schijnbaar verschil in termen van serumkaliumconcentraties. Zelfs in aanwezigheid van diabetes en gelijktijdige behandeling met spironolacton (twee factoren die een patiënt kunnen predisponeren voor hyperkaliëmie) werd geen verhoging van serumkaliumconcentraties boven de bovenlimiet van het normale bereik opgemerkt. Men kan concluderen dat drospirenon goed wordt getolereerd bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B).

Etnische groepen

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

Ethinylestradiol

Absorptie

Oraal ingenomen ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Pieks serumconcentraties van ongeveer 33 pg/ml worden bereikt binnen 1-2 uur na enkelvoudige orale toediening. Als gevolg van presystemische conjugatie en first-passmetabolisme is de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 60%. Gelijktijdige inname van voedsel verminderde de biologische beschikbaarheid van ethinylestradiol in ongeveer 25% van de onderzochte proefpersonen terwijl er bij de anderen geen verandering werd opgemerkt.

Distributie

Serumethinylestradiolspiegels dalen in twee fasen, de terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Ethinylestradiol wordt sterk, maar niet-specifiek gebonden aan serumalbumine (ongeveer 98,5%) en induceert een verhoging van de serumconcentraties van SHBG en corticoidbindende globuline (CBG). Er werd een schijnbaar distributievolume van ongeveer 5 l/kg bepaald.

Biotransformatie

Ethinylestradiol wordt onderworpen aan significante darm- en 'first pass'-levermetabolisme. Ethinylestradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering, waarbij er een grote verscheidenheid aan gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten worden gevormd die aanwezig zijn als vrije metabolieten of als conjugaten met glucuroniden of sulfaat. De metabole klaringssnelheid van ethinylestradiol is ongeveer 5 ml/min/kg.

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

Eliminatie

Ethinylestradiol wordt niet in een significante mate in onveranderde vorm uitgescheiden. De gevormde metabolieten van ethinylestradiol worden uitgescheiden in een urine- tot galverhouding van 4:6. De halfwaardetijd van metabolietuitscheiding is ongeveer 1 dag.

Steady-state-condities

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

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij laboratoriumdieren bleven de effecten van drospirenon/ethinylestradiol beperkt tot die, die in verband worden gebracht met de erkende farmacologische werking. Met name reproductietoxiciteitsonderzoeken onthulden embryotoxische en foetotoxische effecten bij dieren die worden gezien als soortspecifiek. Bij blootstellingen aan hogere doses dan die bij gebruikers van Ethinylestradiol/Drospirenon Xiromed, werden effecten op geslachtsdifferentiatie opgemerkt bij ratfoetussen, maar niet bij apen. Uit studies naar milieुरisicobeoordeling is gebleken dat ethinylestradiol en drospirenon een risico kunnen vormen voor het aquatisch milieu (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Werkzame filmomhulde tabletten (roze):

- **Tabletkern:**
 - Lactosemonohydraat
 - Maïszetmeel, voorgegelatiniseerd
 - Povidon K-30 (E1201)
 - Natriumcroscarmellose
 - Polysorbaat 80 (E433)
 - Magnesiumstearaat (E470b)
- **Filmomhulling:**
 - Poly(vinylalcohol)
 - Titaandioxide (E171)
 - Macrogol 3350
 - Talk (E553b)
 - Geel ijzeroxide (E172)
 - Rood ijzeroxide (E172)
 - Zwart ijzeroxide (E172)

Filmomhulde placebo-tabletten (wit):

- **Tabletkern:**
 - Lactose, watervrij
 - Povidon K-30 (E1201)
 - Magnesiumstearaat (E470b)
- **Filmomhulling:**
 - Poly(vinylalcohol)
 - Titaandioxide (E171)
 - Macrogol 3350
 - Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante tot licht ondoorzichtige PVC/PVdC-Al blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten:

1× 28 filmomhulde tabletten (24 werkzame tabletten plus 4 placebotabletten)

3× 28 filmomhulde tabletten (24 werkzame tabletten plus 4 placebotabletten)

6× 28 filmomhulde tabletten (24 werkzame tabletten plus 4 placebotabletten)

13× 28 filmomhulde tabletten (24 werkzame tabletten plus 4 placebotabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

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

RVG 113237

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 december 2014

Datum van laatste verlenging: 21 november 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5: 11 oktober 2022