

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zarelle 75 microgram filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 75 microgram desogestrel.

Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat 55 mg, sojaboonolie (maximaal 0,026 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Wit, rond, met een diameter van ongeveer 5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oraal anticonceptiemiddel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Om een effectieve anticonceptie te bereiken moet Zarelle volgens de aanwijzingen worden gebruikt (zie 'Gebruik van Zarelle' en 'Starten met Zarelle').

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Omdat het metabolisme van steroïdhormonen bij patiënten met een ernstige leverziekte verstoord kan zijn, is het gebruik van Zarelle bij deze vrouwen niet geïndiceerd zolang de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Zarelle bij jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Gebruik van Zarelle

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zodat de periode tussen twee

tabletten altijd 24 uur bedraagt. Het eerste tablet moet op de eerste dag van de menstruatie worden ingenomen. Vervolgens dient dagelijks steeds één tablet te worden ingenomen, ongeacht het mogelijk optreden van bloedingen. Zodra de ene blisterverpakking leeg is, moet de dag daarna meteen met een nieuwe blisterverpakking worden begonnen.

Starten met Zarelle

Geen voorafgaand gebruik van hormonale anticonceptie [in de voorgaande maand]

Met het innemen van tabletten moet worden begonnen op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw (dag 1 is de eerste dag van haar menstruatie).

Het is mogelijk op dag 2-5 te beginnen, maar in dat geval wordt geadviseerd om gedurende de eerste 7 dagen van de eerste cyclus gelijktijdig een barrièremethode te gebruiken.

Na een abortus in het eerste trimester:

Na een abortus in het eerste trimester wordt aanbevolen direct met inname te beginnen. In dat geval hoeft geen aanvullende anticonceptiemethode te worden gebruikt.

Na een bevalling of abortus in het tweede trimester:

Aan de vrouw moet worden geadviseerd om na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester op dag 21 tot 28 te beginnen. Bij een latere start moet aan de vrouw worden geadviseerd om gedurende de eerste 7 dagen waarop de tabletten worden ingenomen ook een barrièremethode te gebruiken. Wanneer echter al gemeenschap heeft plaatsgevonden, moet vóór zij feitelijk begint met het gebruik van Zarelle een zwangerschap worden uitgesloten of zij moet wachten op haar eerstvolgende menstruatie. Zarelle
Zie paragraaf 4.6 voor nadere informatie voor vrouwen die borstvoeding geven.

Hoe kan met Zarelle worden begonnen bij overstappen vanaf een andere anticonceptiemethode?

Overstappen vanaf een hormonaal combinatie-anticonceptiemiddel (gecombineerd oraal anticonceptiemiddel, vaginale ring of pleister voor transdermaal gebruik).

De vrouw moet bij voorkeur met Zarelle beginnen op de dag na het laatste actieve tablet (het laatste tablet dat de actieve stof bevat) van haar voorgaande orale combinatie-anticonceptiemiddel, of op de dag na het verwijderen van haar vaginale ring of haar pleister voor transdermaal gebruik. In deze gevallen is het gebruik van een aanvullende anticonceptiemethode niet noodzakelijk. Het kan voorkomen dat niet alle anticonceptiemethoden in alle landen van de EU verkrijgbaar zijn.

De vrouw kan ook uiterlijk op de dag na de normale tabletvrije, pleistervrije, ringvrije of placebo-tablettenperiode van haar voorafgaande hormonale combinatie-anticonceptiemiddel starten, maar gedurende de eerste 7 dagen van tabletinname wordt het gebruik van een aanvullende barrièremethode aanbevolen.

Overstappen vanaf een methode met alleen progestageen (minipil, injectiepreparaat, implantaat) of van een intra-uterien systeem (spiraaltje) met progestageen-afgifte

De vrouw kan op elke gewenste dag overstappen vanaf de minipil, ze kan vanaf een implantaat of een spiraaltje overstappen op de dag van verwijdering, of ze kan vanaf een injectiepreparaat overstappen op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven.

Maatregelen bij overgeslagen tabletten

Als tussen inname van twee opeenvolgende tabletten meer dan 36 uur zijn verstreken kan de contraceptieve werking zijn afgenomen. Als de vrouw minder dan 12 uur te laat is met het innemen van een tablet, moet ze het vergeten tablet innemen zodra zij daaraan denkt, waarna het volgende tablet weer op het gebruikelijke tijdstip moet worden ingenomen. Als ze meer dan 12 uur te laat is, moet ze ook gedurende de eerstvolgende 7 dagen een aanvullende anticonceptiemethode gebruiken. Als in de eerste week na aanvang van het gebruik van Zarelle tabletten zijn vergeten, terwijl in de 7 dagen voor het vergeten van de tabletten

geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, moet met een mogelijke zwangerschap rekening worden gehouden.

Advies in het geval van maag-darmstoornissen

Indien zich ernstige maag-darmstoornissen voordoen, vindt mogelijk geen volledige absorptie plaats en moeten aanvullende contraceptieve maatregelen worden genomen. Als binnen 3-4 uur na inname van het tablet wordt gebraakt, is de absorptie mogelijk niet volledig. In dat geval geldt hetzelfde advies als in rubriek 4.2 is gegeven voor het vergeten van tabletten.

Toezicht op de behandeling

Voorafgaand aan voorschrijven moet een volledige medische anamnese worden afgenomen en om zwangerschap uit te sluiten wordt een grondig gynaecologisch onderzoek aanbevolen. Voordat dit middel wordt voorgeschreven moeten menstruatiestoornissen, zoals oligomenorroe en amenorroe, worden onderzocht. De frequentie tussen controles is in elk individueel geval afhankelijk van de omstandigheden. Als het voorgeschreven product mogelijk invloed heeft op latent aanwezige of manifeste aandoeningen (zie rubriek 4.4) moet hiermee bij het plannen van de controlebezoeken rekening worden gehouden.

Ook als Zarelle regelmatig wordt ingenomen, kunnen er onregelmatige bloedingen optreden. Als er zeer frequent bloedingen optreden en deze onregelmatig zijn, moet het gebruik van een andere anticonceptiemethode worden overwogen. Als de symptomen aanhouden, moet een biologische oorzaak worden uitgesloten.

Van het al dan niet innemen van de tabletten in overeenstemming met de instructies hangt af of ammenorroe tijdens het gebruik moet worden behandeld; indien daar aanleiding voor is, wordt ook een zwangerschapstest verricht.

In geval van zwangerschap moet de behandeling worden gestaakt.

Aan vrouwen moet worden verteld dat Zarelle geen bescherming biedt tegen hiv (aids) of andere seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA's).

4.3 Contra-indicaties

- Actieve veneuze trombo-embolische aandoening.
- Aanwezigheid van of voorgeschiedenis met ernstige leverziekte voor zolang de leverfunctiewaarden nog niet genormaliseerd zijn.
- Bekend met of verdenking op geslachtshormoongevoelige maligniteiten.
- Niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Allergie voor pinda's of soja.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij aanwezigheid van één van de hieronder vermelde aandoeningen/risicofactoren moeten de voordelen van progestageengebruik in ieder individueel geval tegen de mogelijke risico's worden afgewogen en deze moeten met de vrouw worden besproken voordat ze besluit om met het gebruik van Zarelle te beginnen. In het geval van verergering, verheviging of voor het eerst optreden van één van deze aandoeningen moet de vrouw contact opnemen met haar arts. De arts moet dan beslissen of het gebruik van Zarelle moet worden gestaakt.

Over het algemeen neemt het risico op borstkanker met de leeftijd toe. Tijdens gebruik van orale combinatie-anticonceptiva (combinatie-OAC) is er een licht verhoogd risico op de diagnose borstkanker. Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC en het is niet gerelateerd aan de duur van het gebruik, maar aan de leeftijd van de vrouw tijdens het gebruik van het combinatie-OAC. Het verwachte aantal gediagnosticeerde gevallen per 10.000 vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken (tot aan 10 jaar na het stoppen) is over dezelfde periode vergeleken met niet-OAC-gebruiksters en is voor de verschillende leeftijdscategorieën als volgt berekend en wordt in de tabel hieronder weergegeven.

Leeftijdscategorie:	Verwacht aantal gevallen bij gebruiksters van een combinatie-OAC	Verwacht aantal gevallen bij niet-gebruiksters
16-19 jaar	4,5	4
20-24 jaar	17,5	16
25-29 jaar	48,7	44
30-34 jaar	110	100
35-39 jaar	180	160
40-44 jaar	260	230

Het risico voor gebruiksters van anticonceptiva die, net als Zarelle, alleen progestageen bevatten, ligt mogelijk in dezelfde orde van grootte als het risico dat wordt geassocieerd met het gebruik van een combinatie-OAC. Voor anticonceptiva die alleen progestageen bevatten, is het bewijs echter minder overtuigend. Vergeleken met het risico om ooit in het leven borstkanker te krijgen is het verhoogde risico dat wordt geassocieerd gaat met het gebruik van een combinatie-OAC klein. De gevallen van borstkanker die werden gediagnosticeerd bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken, lijken zich in een minder gevorderd stadium te bevinden dan bij vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt. Het verhoogde risico bij combinatie-OAC-gebruiksters is mogelijk het gevolg van een vroege diagnose, van biologische effecten van de pil of van een combinatie van beide.

Omdat een biologisch effect van progestageen op leverkanker niet kan worden uitgesloten, moeten bij vrouwen met leverkanker in elk individueel geval de voordelen en de risico's tegen elkaar worden afgewogen.

Als zich acute of chronische leverstoornissen voordoen, moet de vrouw voor onderzoek en advies worden doorverwezen naar een specialist.

Bij epidemiologisch onderzoek is een verband gevonden tussen het gebruik van een combinatie-OAC en een verhoogde incidentie van veneuze trombo-embolie (VTE, diepe veneuze trombose en longembolie). Hoewel de klinische relevantie van deze bevinding met betrekking tot het gebruik van Zarelle als anticonceptivum in afwezigheid van een oestrogeen component onbekend is, moet het gebruik van Zarelle worden gestaakt wanneer zich trombose ontwikkelt. Staken van het gebruik van Zarelle moet ook worden overwogen bij langdurige immobilisatie als gevolg van een operatie of ziekte. Vrouwen met trombo-embolische stoornissen in de voorgeschiedenis moeten op de mogelijkheid van een recidief worden gewezen.

Hoewel progestageen effect kan hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt bij diabetespatiënten die een anticonceptiepil gebruiken met alleen progestageen. Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden gecontroleerd, met name tijdens de eerste maanden van het gebruik.

Indien tijdens gebruik van Zarelle een blijvend verhoogde bloeddruk optreedt of als een significante bloeddrukstijging onvoldoende reageert op antihypertensieve therapie, dan moet staken van het gebruik van Zarelle worden overwogen.

Behandeling met Zarelle verlaagt de oestradiolconcentratie in serum tot een niveau dat overeenkomt met dat van de vroegfolliculaire fase. Het is nog niet bekend of deze verlaging een klinisch relevant effect heeft op de botmineraaldichtheid.

Traditionele pillen die alleen progestageen bevatten, beschermen minder goed tegen ectopische zwangerschappen dan een combinatie-OAC, wat in verband is gebracht met het frequent optreden van ovulaties tijdens het gebruik van pillen met uitsluitend progestageen. Ondanks het feit dat Zarelle consistent de ovulatie remt, moet in de differentiaaldiagnose rekening worden gehouden met een mogelijke ectopische zwangerschap als de vrouw last krijgt van amenorroe of buikpijn.

Een enkele maal kan chloasma optreden, vooral bij vrouwen met chloasma gravidarum in de voorgeschiedenis. Vrouwen met aanleg voor chloasma moeten blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling vermijden zolang zij Zarelle gebruiken.

De volgende aandoeningen zijn zowel tijdens de zwangerschap als tijdens het gebruik van geslachtshormonen gerapporteerd, maar een relatie met progestageengebruik is niet vastgesteld: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase, galsteenvorming, porfyrie, lupus erythematoses disseminatus, hemolytisch-uremisch syndroom, Sydenham-chorea, herpes gestationis, gehoorverlies als gevolg van otosclerose, (erfelijk) angio-oedeem.

De werkzaamheid van Zarelle kan afnemen wanneer er tabletten worden overgeslagen (zie rubriek 4.2), bij maag-darmstoornissen (zie rubriek 4.2) of bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van etonogestrel, het actieve metaboliet van desogestrel, verlagen (zie rubriek 4.5).

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.

Zarelle bevat lactose (melksuiker) en mag daarom niet worden toegediend aan patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie.

Laboratoriumonderzoek

Uit gegevens die over het gebruik van een combinatie-OAC zijn verkregen, blijkt dat contraceptieve steroïden de uitslag van bepaalde laboratoriumtests kunnen beïnvloeden, zoals de biochemische parameters voor lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, serumconcentraties van (drager-)eiwitten zoals corticosteroïdbindend globuline en lipide/lipoproteïne fracties en parameters van koolhydraatmetabolisme en parameters voor coagulatie en fibrinolyse. Gewoonlijk blijven de veranderingen binnen de normaalwaarden. In welke mate dit ook van toepassing is op anticonceptiva die alleen progestageen bevatten, is niet bekend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties

Opmerking: Om mogelijke interacties vast te stellen moet de voorschrijfinformatie van gelijktijdig gebruikte

geneesmiddelen worden geraadpleegd.

Effect van andere geneesmiddelen op Zarelle

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren wat kan resulteren in een verhoogde klaring van geslachtshormonen en wat tot doorbraakbloedingen en/of falen van het anticonceptivum kan leiden.

Behandeling

Binnen een paar dagen na behandeling kan enzyminductie optreden. Gewoonlijk wordt binnen enkele weken een maximale enzyminductie waargenomen. Nadat met de geneesmiddeltherapie is gestopt kan de enzyminductie nog 4 weken aanhouden.

Kortdurende behandeling

Aan vrouwen die met leverenzyminducerende genees- of kruidenmiddelen worden behandeld moet worden verteld dat de werkzaamheid van Zarelle kan afnemen. Naast Zarelle dient voor anticonceptie ook een barrièremethode te worden gebruikt. Zolang gelijktijdig gebruik met een levenenzyminducerend geneesmiddel duurt en tot aan 28 dagen na het staken hiervan dient een barrièremethode worden gebruikt.

Behandeling op lange termijn

Bij vrouwen die langdurig worden behandeld met leverenzyminducerende geneesmiddelen moet een andere anticonceptiemethode worden overwogen die niet wordt beïnvloed door enzyminducerende geneesmiddelen.

Stoffen die de klaring van anticonceptiva verhogen (verminderde werkzaamheid van het anticonceptivum door enzyminductie), zoals:

Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine, efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat, rifabutine en producten die het kruidenmiddel St. Janskruid (*hypericum perforatum*) bevatten.

Stoffen met een variabel effect op de klaring van anticonceptiva

Na gelijktijdige toediening met hormonale anticonceptiva kunnen vele combinaties van hiv-proteaseremmers (zoals ritonavir, nelfinavir) en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (zoals nevirapine) en/of combinaties met geneesmiddelen tegen het hepatitis-C-virus (HCV) (zoals boceprevir, telaprevir), de plasmawaarden van progesteron verhogen of verlagen. Het netto effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijfinformatie van gelijktijdig gebruikt geneesmiddelen tegen hiv/HCV worden geraadpleegd om mogelijke interacties en eventuele gerelateerde aanbevelingen te identificeren. Bij twijfel moet een vrouw die met een proteaseremmer of met een non-nucleoside reverse transcriptaseremmer wordt behandeld aanvullend een barrièremethode gebruiken.

Stoffen die de klaring van hormonale anticonceptiva verlagen (enzymremmers)

Gelijktijdige toediening van sterke (zoals ketoconazol, itraconazol, claritromycine) of matig-sterke (zoals fluconazol, diltiazem, erythromycine) CYP3A4-remmers kan de serumconcentratie van progesteron verhogen, met inbegrip van die van etonogestrel, de actieve metaboliet van desogestrel.

De invloed van Zarelle op andere geneesmiddelen

Hormonale anticonceptiva kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen verstoren. Bijgevolg kunnen de concentraties van andere actieve stoffen in plasma en weefsel toenemen (zoals van ciclosporine) of afnemen (zoals van lamotrigine).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van Zarelle tijdens de zwangerschap is niet geïndiceerd. Als tijdens behandeling met Zarelle een zwangerschap optreedt, moet verdere inname worden gestaakt.

Uit dieronderzoek is gebleken dat zeer hoge doses progestagene stoffen masculinisatie van vrouwelijke foetussen kunnen veroorzaken.

Uit uitgebreid epidemiologisch onderzoek blijkt geen toegenomen risico op geboortefwijkingen bij kinderen die zijn geboren uit vrouwen die voorafgaand aan de zwangerschap een combinatie-OAC gebruikten, en ook geen teratogeen effect wanneer onbedoeld tijdens de vroege zwangerschap een combinatie-OAC werd ingenomen. Ook de farmacovigilantiegegevens die van verschillende desogestrel-bevattende combinatie-OAC's werden verzameld wijzen niet op een verhoogd risico.

Borstvoeding

Op basis van klinische onderzoeksgegevens blijkt Zarelle geen invloed te hebben op de productie of de kwaliteit (eiwit-, lactose- of vetconcentratie) van de moedermelk. Echter, er zijn op onregelmatige basis post-marketing meldingen gedaan van een afname in de productie van moedermelk tijdens het gebruik van Zarelle. Kleine hoeveelheden etonogestrel worden uitgescheiden in de moedermelk. Daardoor kan het kind per dag 0,01 tot 0,05 microgram etonogestrel per kg lichaamsgewicht binnen krijgen (op basis van een geschatte melkinname van 150 ml/kg/dag). Net als andere pillen met alleen progestageen kan Zarelle worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Er zijn slechts beperkt follow-upgegevens op de langere termijn beschikbaar van kinderen van wie de moeder gedurende de 4e tot de 8e week na de geboorte begon met het gebruik van Zarelle. De kinderen ontvingen gedurende 7 maanden borstvoeding en werden tot een leeftijd van 1,5 jaar (n=32) of 2,5 jaar (n=14) gevolgd. Uit de evaluatie van de groei en van de fysieke en psychomotorische ontwikkeling bleken geen verschillen ten opzichte van kinderen die borstvoeding ontvingen van een moeder die een koperhoudend spiraaltje gebruikte. Op basis van de beschikbare gegevens mag Zarelle aan moeders die borstvoeding geven worden voorgeschreven. Toch moeten ontwikkeling en groei van een zogend kind van wie de moeder Zarelle gebruikt, zorgvuldig worden gevolgd.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van Zarelle is geïndiceerd ter voorkoming van zwangerschap. Voor informatie over het weer vruchtbaar worden (ovulatie), zie rubriek 5.1.

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

Zarelle heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek is de meest frequent gerapporteerd bijwerking onregelmatig bloedverlies. Tot aan 50% van de vrouwen die desogestrel gebruikten, heeft tijdens het gebruik van desogestrel een vorm van onregelmatig bloedverlies gemeld. Omdat desogestrel in tegenstelling tot andere pillen die uitsluitend progestageen bevatten bij bijna 100% van de vrouwen de ovulatie remt, komen onregelmatige bloedingen vaker voor dan bij andere pillen die uitsluitend progestageen bevatten. Bij 20-30% van de vrouwen kunnen de bloedingen frequenter worden, terwijl ze bij nog eens 20% van de vrouwen minder frequent worden of helemaal wegblijven. De vaginale bloedingen kunnen ook langer duren. Na enkele maanden behandeling

worden minder frequente bloedingen gebruikelijker. Door informatie, begeleiding en door de vrouw een bloedingsdagboek bij te laten houden kan de acceptatie van het bloedingspatroon door de vrouw worden verbeterd.

De meest gemelde andere ongewenste bijwerkingen in het klinisch onderzoek naar desogestrel (> 2,5%) waren acne, stemmingswisselingen, pijnlijke borsten, misselijkheid en gewichtstoename. De bijwerkingen worden in de tabel hieronder aangegeven.

Alle bijwerkingen worden vermeld volgens de indeling van de systeem/orgaanklasse en frequentie: vaak ($\geq 1/100$), soms ($1/1.000$ tot $< 1/100$) zelden ($< 1/1.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)..

Systeem/orgaan klasse (MedDRA)*	Frequentie van bijwerkingen			
	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		vaginale infectie		
Immuunsysteem aandoeningen				overgevoeligheids reacties waaronder angiooedeem en anafylaxie
Psychische stoornissen	temmingswisseling depressieve stemming, lager libido			
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn			
Oogaandoeningen		contactlens-intolerantie		
Maagdarmstelsel aandoeningen	misselijkheid	braken (overgeven)		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	acne	kaalheid na haaruitval	huiduitslag, urticaria, erythema nodosum	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	pijn in de borsten, onregelmatige menstruatie, amenorroe	dysmenorroe, ovariumcyste		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaat stoornissen		vermoeidheid		
Onderzoeken	gewichtstoename			

*MedDRA versie 9.0

Tijdens het gebruik van desogestrel kan borstafscheiding voorkomen. In zeldzame gevallen is een ectopische zwangerschap gemeld (zie rubriek 4.4). Bovendien kan verergering van erfelijk angio-oedeem voorkomen (zie rubriek 4.4).

Bij vrouwen die orale (combinatie-) anticonceptiva gebruiken zijn een aantal (ernstige) bijwerkingen gemeld. Hiertoe behoren veneuze trombo-embolische aandoeningen, arteriële trombo-embolische aandoeningen, hormoonafhankelijke tumoren (bijvoorbeeld levertumoren, borstkanker) en chloasma, waarvan sommige in rubriek 4.4 in meer detail zijn besproken.

Interactie tussen andere geneesmiddelen (enzyminductoren) met hormonale anticonceptiva kan leiden tot doorbraakbloedingen en/of falen van het anticonceptivum (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 nationale meldsysteem van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen gedaan van ernstige schadelijke effecten als gevolg van overdosering. Symptomen die mogelijk kunnen optreden bij een overdosis zijn misselijkheid, braken en, bij jonge meisjes, lichte vaginale bloedingen. Er is geen antidotum en de verdere behandeling dient zuiver symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hormonale anticonceptiva voor systemisch gebruik, ATC-code: G03AC09.

Werkingsmechanisme

Zarelle is een pil die alleen progestageen bevat, het bevat het progestageen desogestrel. Net als andere pillen met alleen progestageen kan Zarelle worden gebruikt bij vrouwen die geen oestrogenen mogen of willen gebruiken. In tegenstelling tot de traditionele pil met alleen progestageen wordt het anticonceptieve effect van Zarelle hoofdzakelijk bereikt door remming van de ovulatie. Andere effecten zijn onder meer een verhoogde viscositeit van het cervixslijm.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij bestudering van de ovulatie-incidentie in 2 cycli, waarbij ovulatie werd gedefinieerd als een progesteronwaarde hoger dan 16 nmol/l gedurende 5 opeenvolgende dagen, bleek deze in de ITT-groep (falen van zowel gebruikster als methode) 1% (1/103) te zijn, met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,02% - 5,29%. Remming van de ovulatie werd vanaf de eerste gebruikscyclus bereikt. Toen het gebruik van desogestrel in dit onderzoek na 2 cycli (56 dagen aaneengesloten gebruik) werd gestaakt, trad gemiddeld na 17 dagen weer een ovulatie op (spreiding 7-30 dagen).

In vergelijkend onderzoek naar de werkzaamheid (waarin maximaal 3 uur tijd werd gegeven voor het alsnog innemen van een vergeten tablet) werd voor desogestrel in de totale ITT-groep een Pearl-index van 0,4

(95%betrouwbaarheidsinterval 0,09% - 1,20%) gevonden, terwijl de Pearl-index voor 30 µg levonorgestrel 1,6 was (95% betrouwbaarheidsinterval 0,42% - 3,96%).

De Pearl-index voor desogestrel is vergelijkbaar met de Pearl-index die historisch wordt gevonden voor combinatie-OAC in de algemene populatie van combinatie-OAC-gebruiksters. Behandeling met desogestrel leidt tot een lagere oestradiolwaarde tot een niveau dat normaal in de vroegfolliculaire fase wordt gezien. Er zijn geen klinisch relevante effecten op de koolhydraatstofwisseling, de vetstofwisseling en de hemostase waargenomen.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen klinische gegevens over de werkzaamheid en veiligheid beschikbaar voor jongeren tot 18 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale dosering van Zarelle wordt desogestrel (DSG) snel geabsorbeerd en omgezet in etonogestrel (ENG). Onder steady-state-condities worden maximale serumconcentraties 1,8 uur na inname van het tablet bereikt en de absolute biologische beschikbaarheid van ENG is ongeveer 70%.

Distributie

95,5-99% van het ENG wordt aan serumeiwitten gebonden, voornamelijk aan albumine en in mindere mate aan SHBG.

Biotransformatie

DSG wordt via hydroxylatie en dehydrogenatie omgezet in de actieve metaboliet ENG. ENG wordt primair omgezet door cytochroom P450 3A (CYP3A) iso-enzym en vervolgens geconjugeerd met sulfaat en glucuronide.

Eliminatie

ENG wordt geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 30 uur waarbij geen verschil bestaat tussen eenmalige toediening en herhaalde toediening. Na 4-5 dagen worden in plasma steady-state-concentraties bereikt. Na intraveneuze toediening van ENG is de klaring in serum ongeveer 10 l per uur. De excretie van ENG en haar metabolieten als vrij steroid of als conjugaat vindt via urine en feces plaats (ratio 1,5:1). Bij vrouwen die borstvoeding geven, wordt ENG in de moedermelk uitgescheiden met een melk/serum-verhouding van 0,37-0,55.

Op basis van deze gegevens en bij een geschatte melkinname van 150 ml/kg/dag krijgt het kind mogelijk 0,01 tot 0,05 microgram etonogestrel binnen.

Speciale populaties

Effect van een nierfunctiestoornis

Er is geen onderzoek verricht waarin het effect van een nierziekte op de farmacokinetiek van DSG werd beoordeeld.

Effect bij een leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek verricht waarin het effect van een leverziekte op de farmacokinetiek van DSG werd

beoordeeld. Het is echter mogelijk dat steroïdhormonen bij vrouwen met een leverfunctiestoornis slecht worden gemetaboliseerd.

Etnische groepen

Er is geen onderzoek verricht waarin de farmacokinetiek in etnische groepen werd beoordeeld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit toxicologisch onderzoek bleken geen andere effecten dan die welke door de hormonale eigenschappen van desogestrel kunnen worden verklaard.

Environmental Risk Assessment (ERA-Milieu- en effectbeoordeling)

De actieve stof etonogestrel levert een milieurisico voor vissen op.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Maiszetmeel

Povidon K30

RRR- α -tocoferol

Sojaboonolie

Silica, colloïdaal watervrij

Silica, colloïdaal gehydrateerd

Stearinezuur

Coating:

Hypromellose 2910

Polyethyleenglycol

Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van aluminium doordrukfolie en een PVC/PVDC-laag.

Verpakkingsgrootte:

1 x 28 filmomhulde tabletten
3 x 28 filmomhulde tabletten
6 x 28 filmomhulde tabletten

Mogelijk worden de verpakkingen niet in alle formaten op de markt gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Stragen Nordic A/S
Helsingørgade 8C,
DK-3400 Hillerød
Denemarken

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

RVG 113562

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 mei 2014

Datum van laatste verlenging: 7 april 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 3 maart 2021