

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat:

Desogestrel 0,150 mg

Ethinylestradiol 0,030 mg

Hulpstof met bekend effect: 55 mg lactosemonohydraat, sojaolie (maximaal 0,026 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet voor oraal gebruik.

Witte, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 5 mm. Ze zijn aan één zijde gemerkt met een “C” en aan de andere zijde met “7”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie

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

4.2 Dosering en wijze en toediening

Hoe neemt u Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed

De tabletten moeten dagelijks rond hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de strip staat aangegeven. Eén tablet wordt elke dag op 21 achtereenvolgende dagen ingenomen. Na een tabletvrij interval van 7 dagen, waarin meestal een onttrekkingsbloeding optreedt, wordt met een volgende strip gestart. De onttrekkingsbloeding begint meestal op dag 2-3 na de laatste tablet en houdt mogelijk nog aan als met de volgende strip wordt begonnen.

Hoe met Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed te beginnen

- *Geen hormonale anticonceptiva gebruikt (in de afgelopen maand)*

De eerste tablet dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus van de vrouw (d.w.z. op de eerste dag van de menstruatie). Het is ook mogelijk om op de tweede tot vijfde dag te beginnen, maar in dat geval wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van de eerste cyclus waarin tabletten worden ingenomen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- *Overstap van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum (gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC), vaginale ring of transdermale pleister)*

Bij voorkeur moet worden begonnen met Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed op de dag na inname van de laatste werkzame tablet (de laatste tablet met de werkzame stoffen) van het voorafgaande combinatie-OAC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode (of de laatste placebotablet) van het voorafgaande combinatie-OAC.

Wanneer gecombineerd anticonceptivum in de vorm van een vaginale ring of transdermale pleister gebruikt is, moet bij voorkeur met Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed worden begonnen op de dag dat de nieuwe ring of pleister geplaatst had moeten worden. In geen geval mag de hormoonvrije periode van haar vorige methode verlengd worden tot voorbij de aanbevolen duur.

- *Overstap van een methode met alleen progestageen (minipil met, injectiepreparaat, implantaat) of van een progestageen afgevend intra-uterien system (IUS)*

De vrouw kan elke dag overstappen van de minipil (van een implantaat of IUS op de dag van verwijdering, van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie toegediend zou moeten worden) maar in al deze gevallen is het aan te bevelen tijdens de eerste 7 dagen waarop tabletten worden ingenomen aanvullend een barrièremethode te gebruiken.

- *Na abortus in het eerste trimester*

De vrouw mag direct beginnen. In dat geval hoeven geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen.

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

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.

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

Wat te doen na het vergeten van tabletten

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

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

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

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

- Week 1

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij hieraan denkt, zelfs als dat betekent dat ze twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Bovendien dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremethode te worden gebruikt zoals een condoom. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de voorafgaande 7 dagen dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. Hoe meer tabletten vergeten zijn en hoe dichter bij het normale tabletvrije interval, des te hoger de kans op zwangerschap.

- Week 2

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

- Week 3

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

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

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

Wat te doen bij maagdarfstoornissen

In geval van ernstige maagdarfstoornissen is er kans op onvolledige absorptie en moet aanvullende anticonceptieve maatregelen getroffen worden. Als een pilgebruikster binnen 3-4 uur na inname van een tablet moet overgeven, geldt het advies voor het vergeten van tabletten dat hierboven in rubriek “Wat te doen na het vergeten van tabletten”. Als de gebruikster haar normale schema van tabletinname niet wil aanpassen, moet zij de benodigde extra tablet(ten) uit een andere strip nemen.

De maandelijkse bloeding uitstellen of blijvend naar een andere dag verplaatsen

Uitstellen van de maandelijkse bloeding is geen indicatie voor het product. Om toch in uitzonderlijke gevallen een maandelijkse bloeding uit te stellen, dient de gebruikster zonder tabletvrije periode door te

gaan met de tabletten uit een nieuwe strip Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed. De maandelijkse bloeding kan zolang als gewenst is uitgesteld, maar niet langer dan tot het einde van de tweede strip. Tijdens de verlenging kan doorbraakbloeding of spotting optreden. Na de gebruikelijke tabletvrije optreden van 7 dagen wordt de reguliere inname van Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed hervat.

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed zijn bij adolescenten onder de 18 jaar niet bestudeerd.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen bij de onderstaande aandoeningen niet worden gebruikt. Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens gebruik van het combinatie-OAC, moet het gebruik van het middel direct 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. *transiënte ischemische aanval* (TIA))
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans)
 - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
 - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dyslipoproteïnemie
- Pancreatitis of voorgeschiedenis daarvan, indien samenhangend met ernstige hypertriglyceridemie.
- Ernstig leverlijden, nu of in het verleden, zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Levertumoren (benigne of maligne), nu of in het verleden.
- Aanwezigheid of een vermoeden van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de mammae)
- Endometriumhyperplasie.
- Niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Als u allergisch bent voor pinda's of soja.

- Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed is gecontraïndiceerd voor gelijktijdig gebruik met de 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 Desogestrel/Ethinylestradiol 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 Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed moet worden gestaakt.

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 Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed, kunnen tot twee keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander middel te gebruiken dan een middel 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 Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het middel gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**

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

Naar schatting¹ zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een desogestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6² vrouwen die een levonorgestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

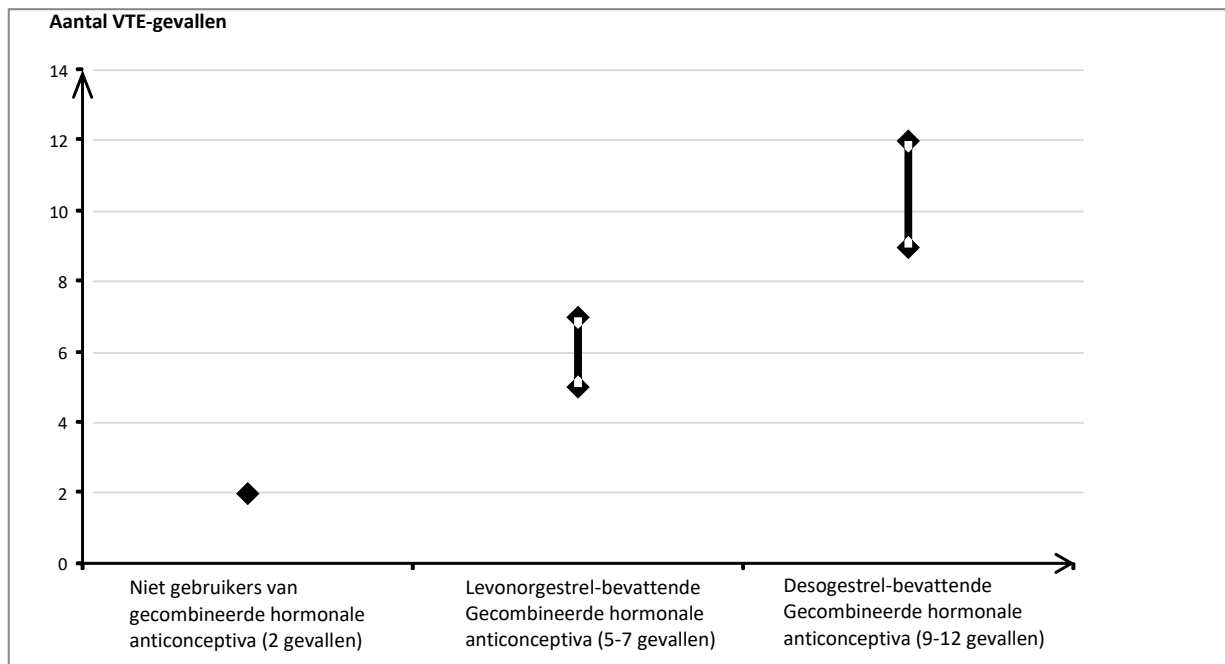
In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

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

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

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

Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar



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.

Risico factoren 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).

Desogestrel/Ethinylestradiol 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 (<i>body mass index</i> (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 bekken, neurochirurgie of groot trauma	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pleister/pil/ring te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen.
Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder meer dan 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een	Anti-trombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van

risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	Desogestrel/Ethinylestradiol 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 sikkcelziekte
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 met mogelijke 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 tabel 'Risicofactoren voor ATE'). Desogestrel/Ethinylestradiol 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	Vooral 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 50 ^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
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

- Epidemiologische studies geven aan dat langdurig gebruik van orale anticonceptiva een risicofactor vormt voor de ontwikkeling van baarmoederhalskanker bij vrouwen die met het humaan papillomavirus (HPV) zijn geïnfecteerd. Echter er is nog steeds onzekerheid over de mate waarin dit effect is toe te schrijven aan versturende effecten (bijvoorbeeld verschillen in het aantal seksuele contacten of het gebruik van barrièremiddelen).
- Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft laten zien dat bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico ($RR = 1,24$) bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd. Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben, klein ten opzichte van 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 bij vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.
- Bij gebruiksters van combinatie-OAC's zijn zeldzame gevallen van goedaardige levertumoren en nog zeldzamer gevallen van kwaadaardige levertumoren gerapporteerd. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen, die combinatie-OAC's gebruiken, sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een intra-abdominale bloeding.

Andere aandoeningen

- Bij vrouwen met hypertriglyceridemie of een positieve familie-anamnese hiervan kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan als zij een combinatie-OAC gebruiken.
- Hoewel bij veel vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk worden gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Een definitieve relatie tussen het gebruik van combinatie-OAC's en klinische hypertensie is niet aangetoond. Indien tijdens het gebruik van een combinatie-OAC aanhoudende klinisch significante hypertensie ontstaat, dan is het verstandig voor de arts om de combinatie-OAC te staken en de hypertensie te behandelen. Waar dat passend wordt geacht, kan het gebruik van het combinatie-OAC worden hervat als met antihypertensieve therapie normale bloeddrukwaarden kunnen worden bereikt.
- Over de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van combinatie-OAC's, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: aan cholestase gerelateerde geelzucht en/of pruritus; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch

uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

- Bij vrouwen met erfelijk of verworven angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen mogelijk symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren.
- Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het gebruik van een combinatie-OAC noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt, nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, dient het gebruik van een combinatie-OAC te worden gestaakt.
- Hoewel combinatie-OAC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt bij diabetespatiënten die combinatie-OAC's gebruiken (met < 0,05 mg ethinylestradiol). Echter, vrouwen met diabetes moeten tijdens het gebruik van een combinatie-OAC onder zorgvuldige controle blijven.
- De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn in verband gebracht met combinatie OAC-gebruik.
- Chloasma kan een enkele maal optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze een combinatie-OAC gebruiken.
- 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.
- Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed bevat 55 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, die een lactose vrij dieet hebben, dienen met deze hoeveelheid rekening te houden.

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

Medisch onderzoek en controle

Voordat met het gebruik van Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed wordt gestart of wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familie-anamnese) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en een lichamelijk onderzoek moet worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (rubriek 4.3) en 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 Desogestrel/Ethinylestradiol 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.

Tevens dient de vrouw erop gewezen te worden de bijsluiter goed te lezen en de daarin vermelde adviezen op te volgen. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

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

Verminderde betrouwbaarheid

De betrouwbaarheid van combinatie-OAC's kan verminderd zijn bij het vergeten van tabletten (rubriek 4.2), bij maagdarfstörungen (rubriek 4.2 Wat te doen bij maag-darfstörungen') of als gelijktijdig andere geneesmiddelen worden gebruikt die de plasmaconcentratie van ethinylestradiol en/of etonogestrel, de actieve metaboliet van desogestrel, verlagen (rubriek 4.5).

Kruidenpreparaten die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, moeten niet gebruikt worden tijdens het gebruik van Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed neemt, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

Bij alle combinatie-OAC's kan onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Daarom is een beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Als het onregelmatige bloedverlies langer aanhoudt of pas optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet rekening gehouden worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan curettage betekenen.

Bij sommige vrouwen kan het voorkomen dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de tabletvrije periode. Als het combinatie-OAC volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 is ingenomen, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het combinatie-OAC echter niet volgens deze aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee keer geen onttrekkingsbloeding optreedt, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat gebruik van combinatie-OAC wordt voortgezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties

Opmerking: De productinformatie van geneesmiddelen die gelijktijdig worden gebruikt dient geraadpleegd te worden om mogelijke interacties te identificeren.

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 Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijvoorbeeld anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiemiddelen wordt gestart.

Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed kan 2 weken na afloop van de behandeling met deze combinatiemiddelen worden hervat.

- Effecten van andere geneesmiddelen op Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed

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

Beleid bij interactie

Enzyminductie kan al worden geobserveerd na een paar dagen van de behandeling. De maximale enzyminductie wordt in het algemeen binnen een paar weken gezien. Na het stoppen van de therapie kan de enzyminductie ongeveer 28 dagen aanhouden.

Kortdurende behandeling

Vrouwen onder behandeling met enzyminducerende geneesmiddelen of kruidenmiddelen moeten naast een combinatie-OAC tijdelijk een barrièremiddel gebruiken of een andere anticonceptiemethode kiezen. Het barrièremiddel moet tijdens de duur van de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling gebruikt worden.

Langdurige behandeling

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

De volgende interacties zijn in de literatuur gerapporteerd.

Stoffen die de klaring van Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed verhogen (enzyminductie), bijvoorbeeld:

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

Stoffen met variabele effecten op de klaring van Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed:

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

Daarom moet de productinformatie van hiv/HCV-medicijnen worden geraadpleegd om mogelijke interacties en hieraan gerelateerde adviezen te identificeren. Bij enige twijfel moet een extra barrièremiddel worden gebruikt door vrouwen die met proteaseremmers of niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers worden behandeld.

Stoffen die de klaring van Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed verlagen (enzymremmers)

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers blijft onbekend.

Gelijktijdig gebruik van sterke (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, claritromycine) of matige (bijvoorbeeld fluconazol, diltiazem, erytromycine) CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van oestrogenen of progestagenen, waaronder etonogestrel, verlagen.

Etoricoxibdoseringen van 60 tot 120 mg/dag lieten respectievelijk een 1,4- tot 1,6-voudige verhoging van de plasmaconcentratie van ethinylestradiol zien, wanneer tegelijkertijd ingenomen met een gecombineerd hormonaal contraceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevatte.

- Effecten van Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed op andere geneesmiddelen.

Orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Hierdoor kunnen plasma- en weefselconcentraties zowel toenemen (bijvoorbeeld cyclosporine) als afnemen (bijvoorbeeld lamotrigine).

Klinische gegevens suggereren dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2 substraten remt, wat leidt tot een lichte (bijvoorbeeld theofylline) of matige (bijvoorbeeld tizanidine) verhoging van de plasmaconcentraties van deze middelen.

Laboratoriumonderzoeken

Het gebruik van anticonceptiesteroïden kan van invloed zijn op de resultaten van bepaalde laboratoriumbepalingen, inclusief biochemische parameters voor lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie; de plasmaspiegels van (transport)-proteïnen, bijv. corticosteroïdenbindende globuline en lipide/lipoproteïne fracties; parameters voor koolhydraatmetabolisme en parameters voor coagulatie en fibrinolyse. Veranderingen blijven gewoonlijk binnen het normaalbereik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed is niet geïndiceerd bij zwangerschap. Als tijdens gebruik van Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed zwangerschap optreedt, moet het gebruik van het preparaat direct worden stopgezet. Bij uitgebreid epidemiologisch onderzoek is echter geen verhoogd risico op geboortefwijkingen vastgesteld bij kinderen die zijn gebaard door vrouwen die combinatie-OAC's vóór de zwangerschap gebruikten en ook geen teratogeen effect als combinatie-OAC's per ongeluk tijdens de zwangerschap werden gebruikt.

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

Borstvoeding

De borstvoeding kan door het gebruik van combinatie-OAC's worden beïnvloed omdat ze de kwantiteit van de moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan veranderen. Daarom wordt het gebruik van combinatie-OAC's over het algemeen niet aanbevolen totdat de moeder helemaal is gestopt met het geven van borstvoeding. Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen tijdens gebruik van combinatie-OAC's met de moedermelk worden uitgescheiden, maar er is geen bewijs dat dit een nadelige invloed heeft op de gezondheid van het kind.

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

Er zijn geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en 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 Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed of combinatie-OAC-gebruiksters in het algemeen worden weergegeven in onderstaande tabel¹. Alle bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse 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). Voor ernstige bijwerkingen bij gebruiksters van combinatie-OAC's, zie rubriek 4.4.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld gedurende het gebruik van Desogestrel/Ethinylestradiol Xiromed:

Systeem/orgaanklassen	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem aandoeningen			Overgevoeligheid	Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Vochtretentie		
Psychische stoornissen	Zwaarmoedige stemming Stemming veranderd	Verminderd libido	Verhoogd libido	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine		
Oogaandoeningen			Contactlens-intolerantie	
Bloedvat-aandoeningen			Veneuze trombo-embolie (VTE) arteriële trombo-embolie (ATE)	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid Abdominale pijn	Braken Diarree		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash Urticaria	Erythema nodosum Erythema multiforme	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstpijn Borstgevoeligheid	Borstvergroting	Vaginale afscheiding Borstuitvloed	
Onderzoeken	Verhoogd gewicht		Verlaagd gewicht	

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

Een aantal ongewenste effecten die gerapporteerd zijn bij combinatie-OAC-gebruiksters 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 (enzyminducerende geneesmiddelen) 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 zijn geen meldingen van ernstige, schadelijke gevolgen van een overdosis.

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen klinische gegevens over de werkzaamheid en veiligheid beschikbaar bij jongeren onder de 18 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Desogestrel

Absorptie

Desogestrel (DSG) wordt na orale toediening snel geabsorbeerd en omgezet in etonogestrel. Maximale serumconcentraties van ongeveer 2 ng/ml worden ongeveer 1,5 uur na inname van een eenmalige dosis bereikt. De biologische beschikbaarheid is 62-81%.

Distributie

Etonogestrel wordt gebonden aan serumalbumine en aan geslachtshormoonbindend globuline (SHBG). Slechts 2-4% van de totale serumconcentraties is aanwezig als vrij steroïde, 40-70% wordt specifiek gebonden aan SHBG. De door ethinylestradiol veroorzaakte toename in de distributie over de

serumeiwitten en veroorzaakt een toename van de aan SHBG-gebonden fractie en een afname van de aan albumine gebonden fractie. Het verdelingsvolume van desogestrel is 1,5 l/kg.

Biotransformatie

Etonogestrel wordt volledig gemetaboliseerd via de bekende routes voor steroïdmetabolisme. De klaring van etonogestrel uit serum is ongeveer 2 ml/min/kg. Er is geen interactie gevonden met het gelijktijdig toegediende ethinylestradiol.

Eliminatie

De serumconcentratie van etonogestrel neemt in twee fasen af. De terminale eliminatiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 30 uur. Desogestrel en zijn metabolieten worden uitgescheiden in een urinaire/biliaire verhouding van ongeveer 6:4.

Steady-state-conditions

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

Ethinylestradiol

Absorptie

Ethinylestradiol wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. Maximale serumconcentratie van ongeveer 80 pg/ml wordt na 1-2 uur na inname van een eenmalige dosis bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid als gevolg van presystemische conjugatie en first-pass-metabolisme is de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 60%.

Distributie

Ethinylestradiol wordt sterk maar niet specifiek gebonden aan serumalbumine (ongeveer 98,5%) en veroorzaakt een toename van de serumconcentraties van SHBG. Het verdelingsvolume is op ongeveer 5 l/kg bepaald.

Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat presystemische conjugatie, zowel het dunne darmslijmvlies als in de lever. Ethinylestradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie maar er wordt een grote verscheidenheid aan gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd en deze komen voor als vrije metabolieten of als glucuronide- of sulfaatconjugaten. De klaring van ethinylestradiol uit serum 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 serumconcentratie van ethinylestradiol neemt in 2 fasen af; de terminale eliminatiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Er wordt geen onveranderd ethinylestradiol uitgescheiden. De metabolieten van ethinylestradiol worden uitgescheiden met een urinaire/biliaire verdelingsratio van ongeveer 4:6. De halfwaardetijd voor de uitscheiding van metabolieten is ongeveer 1 dag.

Steady-state-conditions

De evenwichtsconcentratie wordt na 3-4 dagen bereikt; de serumspiegels van ethinylestradiol zijn dan 30-40% hoger in vergelijking met een enkelvoudige dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens laten geen bijzonder risico voor de mens zien wanneer combinatie-OAC's volgens de instructies worden gebruikt. Deze conclusie is gebaseerd op conventionele toxiciteitstudies

met herhaalde dosering, genotoxiciteitstudies, carcinogeniteitstudies en reproductietoxiciteitstudies. Echter, men dient te bedenken dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoon-afhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- **Tabletkern:**
 - Lactosemonohydraat
 - Maïszetmeel
 - Povidon K-30 (E1201)
 - RRR-alfa-tocoferol (E307)
 - Sojaolie
 - Gehydrateerd colloïdaal Silicium (E551)
 - Watervrij colloïdaal Silicium (E551)
 - Stearinezuur (E570)
- **Tablet filmomhulling:**
 - Hypromellose 2910 (E464)
 - Triacetin (E1518)
 - Polysorbate 80
 - Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van aluminium doordrukfolie en doorzichtig tot licht ondoorzichtig PVC/PVDC.

Verpakkingsgrootten:

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

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

RVG 117547

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 juni 2018.
Datum van de laatste verlenging: 29 december 2020.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 5.1, 5.2 en 5.3:
14 september 2023