

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Misolfa 2 mg/0,03 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat 0,03 mg ethinylestradiol en 2,0 mg dienogest.  
Hulpstof met bekend effect: 57,170 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte, ronde, filmomhulde tablet.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Orale contraceptie
- Behandeling van matige acne, indien lokale therapie of orale antibioticabehandeling heeft gefaald, bij vrouwen die geen bezwaar hebben een oraal anticonceptivum te gebruiken.

Bij de beslissing om Misolfa 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 Misolfa zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering en wijze van toediening

Één Misolfa filmomhulde tablet per dag 21 dagen na elkaar.

De tablet moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen. Ze moet in haar geheel worden ingeslikt, zo nodig met wat vloeistof.

De eerste tablet wordt genomen uit de cel van de blisterverpakking waarop de dag van de week staat vermeld waarop de inname van de tabletten wordt gestart (bijv. "Ma" voor maandag).

De tabletten worden ingenomen in de richting van de pijltjes tot de blisterverpakking is opgebruikt.

Tijdens de pilvrije onderbreking van 7 dagen na 21 dagen inname van de tabletten begint gewoonlijk een dervingsbloeding 2 tot 4 dagen na inname van de laatste tablet.

Na de onderbreking van 7 dagen worden de tabletten van de volgende blisterverpakking gestart, ongeacht of de bloeding dan al dan niet is beëindigd.

De contraceptieve bescherming houdt ook aan tijdens de pilvrije onderbrekingen van 7 dagen.

## Hoe de inname van Misolfa te starten

- *Geen eerder gebruik van hormonale anticonceptiva tijdens de afgelopen maand:*

De inname van de tabletten wordt gestart op dag 1 van de cyclus van de vrouw (eerste dag van de menstruatie). Bij correcte inname biedt Misolfa contraceptieve bescherming vanaf de eerste dag van inname van de tabletten.

Als de inname van de tabletten wordt gestart tussen dag 2 en dag 5, moet een aanvullende niet-hormonale methode van contraceptie (barrièremethode) worden gebruikt tijdens de eerste 7 dagen van inname van de tabletten.

- *Overschakeling van een ander combinatieproduct voor hormonale contraceptie (gecombineerd oraal anticonceptivum, vaginale ring, pleister voor transdermaal gebruik):*

Afhankelijk van het type gecombineerd oraal anticonceptivum dat daarvoor werd gebruikt, moet de vrouw de inname van Misolfa starten op de dag na het gebruikelijke pilvrije interval na inname van de laatste werkzame tablet ofwel op de dag na inname van de laatste niet-werkzame tablet van het gecombineerde orale anticonceptivum dat daarvoor werd ingenomen. Als de vrouw daarvoor een vaginale ring of een pleister voor transdermaal gebruik heeft gebruikt, moet ze de inname van Misolfa starten op de dag na het gebruikelijke ring- of pleistervrije interval.

- *Overschakeling van een anticonceptivum dat alleen een progestageen bevat (pil, een implantaat, injecteerbaar preparaat) of een spiraaltje:*

Als een vrouw een pil met alleen progestageen inneemt, kan ze op elke dag van de week naar believen overschakelen; als ze overschakelt van een implantaat of een spiraaltje, moet ze Misolfa beginnen in te nemen op de dag van verwijdering; als ze overschakelt van een injecteerbaar preparaat, moet ze beginnen op de dag dat de volgende injectie zou moeten worden gegeven. In elk geval is aanvullend gebruik van een niet-hormonale contraceptieve methode (barrièremethode) noodzakelijk tijdens de eerste 7 dagen van inname van Misolfa.

- *Na een abortus in het eerste trimester*

De vrouw kan de inname van Misolfa onmiddellijk starten. In dat geval zijn geen aanvullende contraceptieve maatregelen noodzakelijk.

- *Na een geboorte of miskraam in het tweede trimester (zie rubriek 4.6 voor gebruik tijdens de periode van borstvoeding)*

Aangezien het risico op trombo-embolische accidenten stijgt in de periode meteen na een geboorte, mogen orale anticonceptiva niet eerder dan 21 tot 28 dagen na een geboorte worden ingenomen door vrouwen die geen borstvoeding geven, of na een miskraam in het tweede trimester. Tijdens de eerste 7 dagen van inname van de tabletten moet een aanvullende niet-hormonale methode van contraceptie (barrièremethode) worden gebruikt. Als er al geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, moet een zwangerschap worden uitgesloten voor de vrouw begint met de inname van Misolfa ofwel moet ze wachten tot haar eerste menstruatie.

## Duur van toediening

Misolfa mag worden ingenomen zolang een hormonale methode van contraceptie wenselijk is en op voorwaarde dat er geen gezondheidsrisico's zijn die pleiten tegen het gebruik ervan (zie rubriek 4.4 voor regelmatige check-ups).

Een duidelijke verbetering van de acne treedt meestal pas op na drie maanden behandeling, en verdere verbetering is gemeld na zes maanden behandeling. De behandeling dient 3 tot 6 maanden na het starten, en daarna periodiek, te worden geëvalueerd om te beoordelen of voortzetting van de behandeling nodig is.

### Aanpak van gemiste tabletten

De contraceptieve werkzaamheid kan verminderen als Misolfa niet regelmatig wordt ingenomen.

Als de vrouw **slechts één tablet heeft vergeten in te nemen en als ze die tablet minder dan 12 uur geleden had moeten innemen**, vermindert de contraceptieve bescherming niet. Ze moet de inname van alle volgende tabletten hervatten op het gebruikelijke tijdstip.

Als ze een tablet **meer dan 12 uur geleden** had moeten innemen, is de contraceptieve bescherming niet langer helemaal gewaarborgd. Hoe dichterbij het pilvrije interval de vrouw vergeet een tablet in te nemen, des te groter is het risico dat ze zwanger zou kunnen worden.

Als de gebruikelijke dervingsbloeding niet optreedt na vergeten van een tablet, moet een zwangerschap worden uitgesloten voor een nieuwe blisterverpakking wordt gestart.

De volgende twee basisregels zijn van toepassing bij de aanpak van gemiste tabletten:

1. De inname van de tabletten mag niet langer dan 7 dagen worden onderbroken.
2. De tabletten moeten regelmatig gedurende minstens 7 dagen worden ingenomen om de hypothalamus-hypofyse-ovariumas doeltreffend te onderdrukken.

De procedure bij het vergeten van tabletten is dan ook als volgt:

Neem de laatste gemiste tablet zo snel mogelijk in, ook als dat betekent dat u 2 tabletten op dezelfde dag moet innemen. Neem de tabletten dan verder op het gebruikelijke tijdstip in. Gebruik de volgende 7 dagen een aanvullende niet-hormonale methode van contraceptie.

Als u maar één tablet hebt vergeten in week 2, hoeft u geen aanvullende contraceptieve voorzorgen te nemen.

Als u meer dan één tablet hebt vergeten, moet u een aanvullende niet-hormonale contraceptieve methode toepassen tot uw volgende dervingsbloeding begint.

1. Als er minder dan 7 dagen liggen tussen de gemiste tablet en de laatste tablet in de lopende blisterverpakking, begint u de volgende blisterverpakking in te nemen op de dag nadat u de laatste tablet uit de huidige blisterverpakking hebt ingenomen (geen pilvrije onderbreking). U zult waarschijnlijk uw gebruikelijke dervingsbloeding pas krijgen als u de tweede blisterverpakking volledig hebt uitgenomen. Er kunnen echter frequente doorbraakbloedingen of spotting optreden.
2. Of anders kunt u ook de inname van de tabletten van de lopende blisterverpakking stopzetten en het pilvrije interval vervroegen. Na een pilvrije onderbreking van hoogstens 7 dagen met inbegrip van de dagen dat u tabletten hebt vergeten, gaat u verder met de tabletten van de volgende blisterverpakking.

### Wat te doen bij braken en diarree?

In geval van braken of ernstige diarree tijdens de eerste 4 uur na inname van Misolfa zou het kunnen dat de werkzame stoffen niet volledig worden geabsorbeerd en moeten aanvullende contraceptieve voorzorgen worden genomen. Hetzelfde advies als bij vergeten van één tablet moet worden gevolgd (zie ook rubriek 4.2). De aanvullende tablet moet uit een andere blisterverpakking worden genomen als het gebruikelijke schema van inname van de tabletten moet worden gehandhaafd. In geval van aanhoudende of weerkerende maag-darmklachten moeten aanvullende niet-hormonale contraceptieve methoden worden gebruikt en moet een arts worden geraadpleegd.

### De dervingsbloeding uitstellen

Om de dervingsbloeding uit te stellen, moet de gebruikster onmiddellijk zonder pilvrije onderbreking verdergaan met de tabletten van de volgende blisterverpakking van Misolfa. De dervingsbloeding kan worden uitgesteld zolang de gebruikster dat wenst, maar niet langer dan tot het einde van de tweede blisterverpakking. Tijdens die periode kunnen frequente doorbraakbloedingen of spotting optreden. Na de daaropvolgende normale pilvrije pauze van 7 dagen kan Misolfa verder worden ingenomen zoals gebruikelijk.

### 4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) mogen niet worden gebruikt in de volgende situaties:

- vroegere of bestaande pancreatitis als die gepaard gaat met een ernstige hypertriglyceridemie
- vroegere of bestaande leverziekte zolang de leverfunctie nog niet normaal is geworden (met inbegrip van een syndroom van Dubin-Johnson en een syndroom van Rotor)
- vroegere of bestaande levertumoren
- bekende of vermoede geslachtshormoonafhankelijke kwaadaardige tumor (bijv. borst- of endometriumcarcinoom)
- onverklaarde vaginale bloeding
- onverklaarde amenorroe
- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- bestaan van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
  - o veneuze trombo-embolie - huidige VTE (onder anticoagulantia) of voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [LE])
  - o bekende erfelijke of verworven aanleg tot veneuze trombo-embolie zoals APC-resistentie (factor V Leiden), antitrombine III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
  - o grote operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
  - o een hoog risico op veneuze trombo-embolie door aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- bestaan van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
  - o arteriële trombo-embolie – huidige arteriële trombo-embolie of voorgeschiedenis van arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
  - o cerebrovasculair lijden – huidig CVA, voorgeschiedenis van CVA of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack, TIA)
  - o bekende erfelijke of verworven aanleg tot arteriële trombo-embolie zoals hyperhomocysteinemie en antifosfolipidenantistoffen (anticardiolipineantistoffen, lupusanticoagulans)
  - o voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
  - o een hoog risico op arteriële trombo-embolie door multiple risicofactoren (zie rubriek 4.4) of aanwezigheid van één ernstige risicofactor zoals:
    - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
    - ernstige hypertensie
    - ernstige dyslipoproteïnemie

Misolfa is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten of geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir bevatten of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Redenen om de inname van Misolfa onmiddellijk stop te zetten (naast de onder 4.3 opgesomde contra-indicaties):

- als de gebruikster zwanger wordt of vermoedt dat ze zwanger is,

- eerste tekenen van flebitis of tekenen van een mogelijke trombose (met inbegrip van een trombose van het netvlies), embolie of myocardinfarct (zie rubrieken “Symptomen van VTE” en “Symptomen van ATE”),
- bloeddruk constant verhoogd tot meer dan 140/90 mmHg. Zodra de bloeddrukwaarden met een bloeddrukverlagende behandeling zijn gedaald tot normale waarden, kan de mogelijkheid van inname van gecombineerde orale anticonceptiva opnieuw worden overwogen.
- migraine die voor de eerste keer optreedt of verergering van een bestaande migraine,
- ernstige epigastrische pijn, leververgroting of tekenen van intra-abdominale bloeding (mogelijke tekenen van een levertumor, zie rubriek 4.4),
- ontwikkeling van geelzucht, hepatitis, veralgemeende jeuk, cholestase en abnormale leverfunctiewaarden. Steroidhormonen worden minder gemetaboliseerd bij mensen met een verminderde leverfunctie.
- acuut falen bij de behandeling van diabetes mellitus,
- ontstaan of relaps van porfyrie.

#### Ziekten/risicofactoren waarbij speciale medische follow-up vereist is:

- hart- en nierziekten, omdat de werkzame stof ethinyloestradiol vochtretentie en stoornissen van het vetmetabolisme kan veroorzaken. Bij gebruiksters met afwijkingen van het vetmetabolisme kan ethinyloestradiol, het oestrogeen in Misolfa, leiden tot een sterke stijging van de plasmatriglyceriden en als gevolg daarvan een pancreatitis en andere complicaties (zie ook rubriek 4.3).
- voorgeschiedenis van leverziekte,
- galblaasziekte,
- depressie. Er moet worden onderzocht of de depressie gerelateerd is aan het gebruik van Misolfa. Zo nodig moeten andere, niet-hormonale methoden van contraceptie worden gebruikt.
- verminderde glucosetolerantie/diabetes mellitus. Aangezien gecombineerde orale anticonceptiva invloed kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en de glucosetolerantie, zou de vereiste dosering van insuline of andere antidiabetica kunnen veranderen.
- epilepsie. Als de epilepsieaanvallen toenemen tijdens inname van Misolfa, moet het gebruik van een ander voorbehoedmiddel worden overwogen.
- chorea van Sydenham,
- uterus myomatosus,
- otosclerose.

#### Ernstige bijwerkingen van gecombineerde orale anticonceptiva

Inname van gecombineerde orale anticonceptiva verhoogt het risico op allerlei ernstige aandoeningen zoals myocardinfarct, trombo-embolie, CVA en levertumor. Het risico op morbiditeit en mortaliteit stijgt nog meer als er nog andere risicofactoren aanwezig zijn zoals een verhoogde bloeddruk, hyperlipidemie, overgewicht en diabetes.

In geval van een van de onderstaande condities of risicofactoren moet de geschiktheid van Misolfa met de vrouw worden besproken.

In geval van ontstaan of verergering van een van die condities of risicofactoren moet de vrouw de raad krijgen om contact op te nemen met haar arts om na te gaan of het gebruik van Misolfa moet worden stopgezet.

### **Bloedsomloopstoornissen**

#### **Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)**

Het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) in vergelijking met vrouwen die er geen gebruiken. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, gaan gepaard met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals Misolfa, kunnen tot 1,6 keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een van de producten waarvan bekend is dat ze het laagste**

**risico op VTE inhouden, mag alleen worden genomen na overleg met de vrouw om er zeker van te zijn dat ze het risico op VTE met CHC's begrijpt, dat ze begrijpt hoe haar huidige risicofactoren dat risico beïnvloeden, en dat het risico op VTE het hoogst is tijdens het eerste jaar dat ze ooit CHC's gebruikt. Er zijn ook aanwijzingen dat het risico stijgt na hervatting van een CHC na een onderbreking van 4 weken of langer.**

Bij vrouwen die geen CHC gebruiken en niet zwanger zijn, zullen er ongeveer 2 op de 10.000 een VTE ontwikkelen in één jaar. Bij een individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie verder).

Epidemiologische studies bij vrouwen die laaggedoseerde gecombineerde orale anticonceptiva (< 50 µg ethinylestradiol) gebruikten, hebben vastgesteld dat ongeveer 6 tot 12 van de 10.000 vrouwen een VTE zullen ontwikkelen in één jaar.

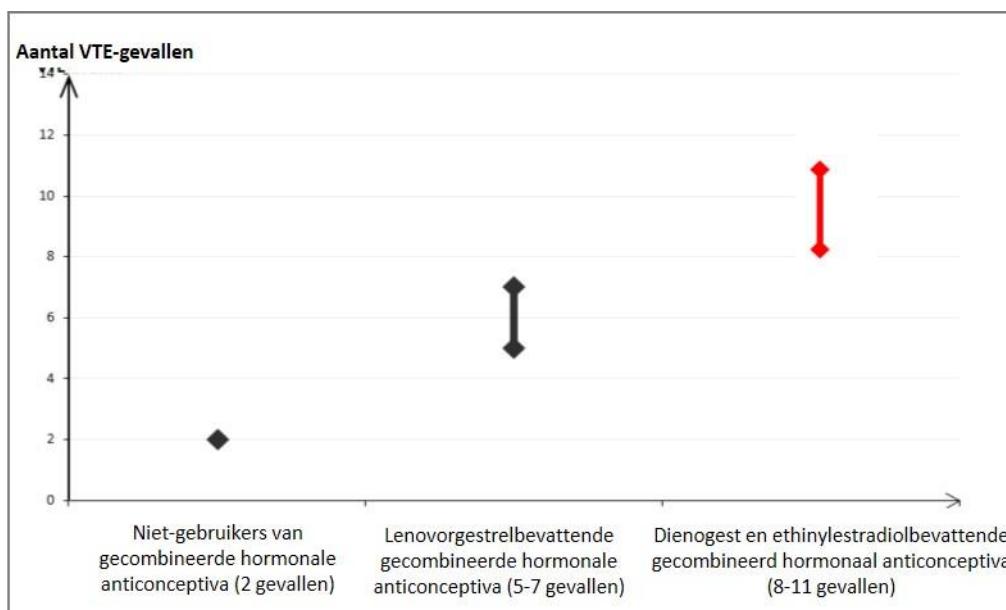
Naar schatting zullen ongeveer 6<sup>1</sup> op de 10.000 vrouwen die een laag gedoseerd CHC met levonorgestrel gebruiken, over een periode van een jaar een VTE ontwikkelen.

Naar schatting zullen ongeveer 8 tot 11<sup>2</sup> van de 10.000 vrouwen die een CHC met dienogest en ethinylestradiol gebruiken, een VTE ontwikkelen in één jaar.

Het aantal gevallen van VTE per jaar is kleiner dan het aantal dat te verwachten valt tijdens de zwangerschap of in de postpartale periode (zie tabel 1).

Een VTE kan fataal zijn in 1-2% van de gevallen.

**Tabel 1 - Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar**



<sup>1</sup> Middelste punt van het bereik ('mid-point of range') van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

<sup>2</sup> Gegevens uit een meta-analyse schatten dat het VTE-risico bij Misolfa-gebruikers iets hoger is in vergelijking met gebruikers van gecombineerde hormonale anticonceptiva die levonorgestrel bevatten (Hazard Ratio van 1,57 met het risico variërend van 1,07 tot 2,30)

Uiterst zelden is bij gebruiksters van CHC's een trombose gerapporteerd in andere bloedvaten, bijv. hepatische, mesenteriale, renale of retinale aders en slagaders.

## **Risicofactoren voor VTE**

Het risico op een veneuze trombo-embolie bij gebruiksters van CHC's kan sterk stijgen bij vrouwen met nog andere risicofactoren, vooral als ze meerdere risicofactoren vertonen (zie tabel 2).

Misofa is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren vertoont, waardoor ze een hoog risico loopt op een veneuze trombose (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor vertoont, is het mogelijk dat het risico meer stijgt dan de som van de individuele factoren. In dat geval moet haar totale risico op VTE in beschouwing worden genomen (zie tabel 2). Als de balans tussen voordelen en risico's negatief wordt bevonden, mag geen CHC worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

**Tabel 2: Risicofactoren voor VTE**

| Risicofactor   | Commentaar   |
|--|--|
| Obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m <sup>2</sup> )   | Het risico stijgt sterk naarmate de BMI stijgt.<br><br>Bijzonder belangrijk als er nog andere risicofactoren zijn.   |
| Langdurige immobilisatie (met inbegrip van een vliegreis > 4 uur), een grote operatie, onverschillig welke operatie van de benen of het bekken, neurochirurgie of een ernstig trauma | In die situaties is het raadzaam het gebruik van de pleister/pil/ring stop te zetten (in het geval van electieve chirurgie minstens vier weken op voorhand) en pas te hervatten twee weken na volledig herstel van de mobiliteit.<br><br>De vrouw moet een andere methode van contraceptie gebruiken om een ongewilde zwangerschap te vermijden.<br><br>Een antitrombotische behandeling moet worden overwogen als Misofa niet op voorhand werd onderbroken. |
| Opmerking: een tijdelijke immobilisatie met inbegrip van een vliegreis > 4 uur kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren                  |  |
| Een positieve familiale geschiedenis (ooit veneuze trombo-embolie bij een broer, zus of ouder, vooral op een relatief jonge leeftijd, bijv. voor de leeftijd van 50 jaar)            | Bij vermoeden van een erfelijke aanleg moet de vrouw voor advies naar een specialist worden verwezen voor een beslissing wordt genomen over het gebruik van een CHC  |
| Andere medische aandoeningen die verband houden met een VTE  | Kanker, systemische lupus erythematoses, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn en colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte  |
| Stijgende leeftijd   | Vooraf boven de leeftijd van 35 jaar   |

Er is geen eensgezindheid over de mogelijke rol van varices en een oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de verergering van een veneuze trombose.

Er moet rekening worden gehouden met het hogere risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de eerste 6 weken na de bevalling (voor informatie over “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

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

In geval van symptomen moet de vrouw de raad krijgen om dringend een arts te raadplegen en hem te zeggen dat ze een CHC inneemt.

Symptomen van een diepe veneuze trombose (DVT) kunnen omvatten:

- zwellen van één been en/of voet of over een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid in het been, die soms enkel wordt gevoeld in staande houding of bij het stappen,
- het aangetaste been voelt warmer aan; rode of verkleurde huid van het been.

Symptomen van een longembolie (LE) kunnen omvatten:

- plotselinge, onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotselinge hoest, die gepaard kan gaan met hemoptyse;
- scherpe pijn in de borstkas;
- ernstige ijlhoofdigheid of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van die symptomen (bijv. “kortademigheid”, “hoesten”) zijn niet-specifiek en zouden verkeerd kunnen worden geïnterpreteerd als symptomen van frequentere of minder ernstige aandoeningen (bijv. luchtweginfecties).

Andere tekenen van bloedvatocclusie kunnen zijn: plotselinge pijn, zwellen en lichte blauwe verkleuring van een extremiteit.

Als de occlusie optreedt in het oog, kunnen de symptomen gaan van wazig zicht zonder pijn, dat kan evolueren tot gezichtsverlies. Soms treedt gezichtsverlies bijna onmiddellijk op.

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

Volgens epidemiologische studies verhogen CHC's het risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of een cerebrovasculair accident (bijv. transient ischaemic attack, beroerte). Een arteriële trombo-embolie kan fataal zijn.

### **Risicofactoren voor ATE**

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of een cerebrovasculair accident bij gebruikers van CHC's stijgt bij vrouwen met risicofactoren (zie tabel). Misofa is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE vertoont, die tot gevolg hebben dat ze een hoog risico loopt op arteriële trombose (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor vertoont, zou het kunnen dat het risico meer stijgt dan de som van de afzonderlijke risicofactoren. In dat geval moet haar totaalrisico in beschouwing worden genomen. Als de balans tussen de voordelen en de risico's negatief wordt bevonden, mag geen CHC worden voorgeschreven (zie tabel 3 en rubriek 4.3).

**Tabel 3: Risicofactoren voor ATE**

| <b>Risicofactor</b> | <b>Commentaar</b>   |
|---------------------|---|
| Stijgende leeftijd  | Vooraf boven de leeftijd van 35 jaar  |
| Roken               | Vrouwen moeten de raad krijgen om niet te roken als ze een CHC willen gebruiken. Vrouwen ouder dan 35 jaar die blijven roken, moeten sterk de raad krijgen om een andere methode van contraceptie te gebruiken. |
| Hypertensie         |   |



|  |  |
|--|--|
| Obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m <sup>2</sup> )   | Het risico stijgt sterk als de BMI toeneemt. Vooral belangrijk bij vrouwen met nog andere risicofactoren.  |
| Positieve familiale voorgeschiedenis (ooit een arteriële trombo-embolie bij een broer, zus of ouder, vooral op vrij jonge leeftijd, bijv. beneden de leeftijd van 50 jaar) | Bij vermoeden van een erfelijke aanleg moet de vrouw voor advies naar een specialist worden verwezen voor iets wordt beslist over het gebruik van een CHC.   |
| Migraine   | Een toename van de frequentie of de ernst van migraine tijdens gebruik van CHC's (kan een voorteken zijn van een cerebrovasculair accident) kan een reden zijn om Misolfa onmiddellijk stop te zetten. |
| Andere medische aandoeningen die gepaard gaan met vasculaire complicaties  | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartkleplijden en atriumfibrillatie, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematoses.   |

### **Symptomen van ATE**

In geval van symptomen moet de vrouw de raad krijgen om dringend een arts te raadplegen en hem te zeggen dat ze een CHC inneemt.

Symptomen van een cerebrovasculair accident kunnen zijn:

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte in het gezicht, een arm of een been, vooral aan één kant van het lichaam;
- plotselinge stapstoornissen, duizeligheid, evenwichtsverlies of coördinatioestoornissen;
- plotselinge verwardheid, spraakstoornissen of problemen om dingen te begrijpen;
- plotselinge visusdaling in één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn van onbekende oorsprong;
- bewustzijnsverlies of flauwvallen met of zonder epilepsieaanval.

Tijdelijke symptomen wijzen op een transient ischaemic attack (TIA).

Symptomen van MI kunnen omvatten:

- pijn, ongemak, druk, zwaartegevoel, beklemming of volheidsgevoel in de borstkas, de arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, de kaak, de keel, de arm, de maag;
- volheidsgevoel, indigestie of verstikkend gevoel;
- zweten, nausea, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

### **Tumoren**

#### *Borsten*

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft een licht verhoogd risico (RR = 1,24) op borstkanker gerapporteerd bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva gebruiken. Het verhoogde risico daalt binnen 10 jaar na stopzetting van het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva geleidelijk weer tot het voor die leeftijd normale risico. Aangezien borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar is het aantal gevallen van gediagnosticeerde borstkanker bij gebruikers van gecombineerde orale anticonceptiva of bij vrouwen die vroeger gecombineerde orale anticonceptiva hebben gebruikt, klein in vergelijking met het totale risico op ontwikkeling van borstkanker.

#### *Baarmoederhals*

Enkele epidemiologische studies hebben aangegeven dat langdurig gebruik van hormonale anticonceptiva door vrouwen die geïnfecteerd zijn met het humane papillomavirus (HPV), een risicofactor is voor ontwikkeling van een baarmoederhalscarcinoom. Het is echter nog niet bekend in hoeverre dat beïnvloed wordt door andere factoren (bijv. verschillen in het aantal seksuele partners of in het gebruik van contraceptieve barrièremethoden) (zie ook rubriek 4.4).

### *Lever*

In zeer zeldzame gevallen zijn goedaardige leveradenomen gerapporteerd bij gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva. In geïsoleerde gevallen zijn die gescheurd, wat heeft geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Bij de differentiële diagnose van hevige epigastrische pijn, leververgroting of tekenen van een intra-abdominale bloeding bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva innemen, moet worden gedacht aan een levertumor.

Studies wijzen op een hoger risico op ontwikkeling van een hepatocellulair carcinoom tijdens langdurig gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva. Die tumor is echter uiterst zeldzaam.

### Andere aandoeningen

#### *Hypertensie*

Een verhoogde bloeddruk is gerapporteerd bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva gebruiken, vooral bij oudere vrouwen en tijdens langdurig gebruik. Studies hebben aangetoond dat de incidentie van hypertensie stijgt met de hoeveelheid progestageen. Vrouwen met een voorgeschiedenis van door hypertensie veroorzaakte ziekten of bepaalde nierziekten moeten de raad krijgen om een ander voorbehoedmiddel te gebruiken (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### *Chloasma*

Een chloasma kan optreden, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een neiging tot vorming van een chloasma moeten dan ook blootstelling aan zonlicht of ultravioletstraling vermijden tijdens inname van gecombineerde orale anticonceptiva.

#### *Hereditair angio-oedeem*

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem veroorzaken of verergeren.

#### *Onregelmatige bloeding*

Doorbraakbloeding en spotting zijn waargenomen bij gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva, vooral tijdens de eerste maanden van inname van de tabletten. Het heeft dan ook maar zin om die bloeding tussen de menstruaties te evalueren na inname van het anticonceptivum gedurende ongeveer drie maanden. Het type en de dosis van het progestageen kunnen een significante rol spelen. Als de onregelmatige bloeding aanhoudt of optreedt na vroegere regelmatige cycli, moet aan niet-hormonale oorzaken worden gedacht en zoals bij elke ongewone vaginale bloeding moeten geschikte diagnostische maatregelen worden genomen om een kanker en zwangerschap uit te sluiten. Als kanker en een zwangerschap zijn uitgesloten, mag de gebruikster verder Misolfa innemen of overschakelen op een ander hormonaal anticonceptivum. Een bloeding tussen de menstruaties kan wijzen op een verminderde contraceptieve werkzaamheid (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Sommige gebruiksters krijgen geen dervingsbloeding tijdens de pilvrije onderbreking. Als Misolfa voor de eerste gemiste dervingsbloeding niet werd ingenomen conform de instructies in rubriek 4.2 of als er geen dervingsbloeding optreedt tijdens de volgende twee cycli, moet een zwangerschap worden uitgesloten voor de gebruikster de inname van Misolfa mag voortzetten.

Het kan vrij lang duren voor een vrouw die de inname van hormonale anticonceptiva stopzet, weer normale cycli krijgt.

#### *Verminderde werkzaamheid*

De contraceptieve werkzaamheid van Misolfa kan verminderen

- als tabletten worden vergeten (zie rubriek 4.2),
- in geval van braken of diarree (zie rubriek 4.2),
- bij gelijktijdige inname van bepaalde andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Bij gelijktijdige inname van gecombineerde orale anticonceptiva en sint-janskruid wordt een aanvullende niet-hormonale methode van contraceptie aanbevolen (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.

#### **Medisch onderzoek/consultatie**

Voor het starten of hervatten van Misolfa moet een volledige medische anamnese (met inbegrip van een familiale anamnese) worden afgenomen en moet een zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk de aandacht van de vrouw te vestigen op de informatie over veneuze en arteriële trombose met inbegrip van het risico van Misolfa in vergelijking met dat van andere CHC's, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en over wat ze moet doen bij vermoeden van een trombose.

De vrouw moet ook de raad krijgen om de bijsluiter voor de gebruikster zorgvuldig te lezen en om het gegeven advies na te leven. De frequentie en de aard van de onderzoeken hangen af van de bestaande richtlijnen voor de praktijkvoering en kunnen bij elke vrouw afzonderlijk worden aangepast.

Vrouwen moeten weten dat orale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infectie en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening galactose-intolerantie, galactosemie, lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Opmerking: de bijsluiter van concomiterende geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te achterhalen.

##### • Effecten van andere geneesmiddelen op Misolfa

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die de microsomale enzymen induceren, wat kan resulteren in een sterkere klaring van geslachtshormonen, wat kan leiden tot doorbraakbloedingen en/of mislukken van de contraceptie.

#### *Aanpak*

Enzyminductie kan al worden waargenomen na enkele dagen behandeling. Een maximale enzyminductie wordt doorgaans waargenomen na enkele weken. Na stopzetting van het geneesmiddel kan de enzyminductie nog ongeveer 4 weken aanhouden.

#### *Korte behandeling*

Vrouwen die een behandeling krijgen met enzyminducerende geneesmiddelen, moeten tijdelijk een barrièremethode of een andere methode van contraceptie toepassen naast het COC. De barrièremethode moet worden gebruikt gedurende de hele duur van behandeling met het concomiterende geneesmiddel en gedurende 28 dagen na stopzetting ervan. Als de behandeling met dat geneesmiddel langer duurt dan het einde van de tabletten in de verpakking van het COC, moet meteen daarna de volgende verpakking worden aangevat zonder het gebruikelijke tabletvrij interval.

#### *Lange behandeling*

Bij vrouwen die een lange behandeling krijgen met leverenzym inducerende werkzame stoffen wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale methode van contraceptie aanbevolen.

In de literatuur werden de volgende interacties gerapporteerd.

#### *Stoffen die de klaring van COC's verhogen (geringere werkzaamheid van COC's door enzyminductie), bijv.:*

Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine, geneesmiddelen tegen hiv (ritonavir, nevirapine en efavirenz) en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die de kruidenremedie sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

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

Bij gelijktijdige toediening met COC's kunnen vele combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside-reversetranscriptaseremmers met inbegrip van combinaties met HCV-remmers de plasmaconcentraties van oestrogenen of progestagenen verhogen of verlagen. Het netto-effect van die veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de bijsluiter van concomiterende geneesmiddelen tegen hiv/HCV worden geraadpleegd om mogelijke interacties te achterhalen en de daarmee samenhangende aanbevelingen te lezen. In geval van twijfel moeten vrouwen die een proteaseremmer of een niet-nucleoside-reversetranscriptaseremmer krijgen, een aanvullende contraceptieve barrièremethode gebruiken.

#### *Stoffen die de klaring van COC's verminderen (enzymremmers)*

De klinische relevantie van potentiële interacties met enzymremmers is nog niet bekend.

Concomiterende toediening van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentratie van het oestrogeen, het progestageen of beide verhogen.

Etoricoxib in een dosering van 60 tot 120 mg/dag verhoogt de plasmaconcentratie van ethinylestradiol met respectievelijk factor 1,4 tot 1,6 bij concomiterende inname met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevat.

#### • Effecten van Misolfa op andere geneesmiddelen

COC's kunnen invloed uitoefenen op het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen. De plasma- en weefselconcentraties kunnen dan ook stijgen (bijv. ciclosporine) of dalen (bijv. lamotrigine).

Klinische gegevens wijzen erop dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt, waardoor hun plasmaconcentratie licht (bijv. theofylline) of matig (bijv. tizanidine) stijgt.

#### • 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 Misolfa op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met dit combinatiemiddel wordt gestart. Misolfa kan 2 weken na afloop van de behandeling met het combinatiemiddel worden hervat.

#### • Laboratoriumtests

Het gebruik van contraceptieve steroïden kan invloed uitoefenen op de resultaten van bepaalde laboratoriumtests met inbegrip van biochemische parameters van de lever-, de schildklier-, de bijnier- en de nierfunctie, de plasmaconcentraties van (drager)eiwitten, bijv. corticosteroïdbindende globuline en lipiden-/lipoproteïne fracties, parameters van het koolhydraatmetabolisme en stollings- en fibrinolyseparameters. De veranderingen blijven over het algemeen binnen het normale bereik van het laboratorium.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### *Zwangerschap*

Misolfa is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Een zwangerschap moet worden uitgesloten voor een vrouw het geneesmiddel start. Als een zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Misolfa, moet het geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet.

Bij het hervatten van Misolfa moet rekening worden gehouden met het hogere risico op VTE in de postpartale periode (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Uitgebreide epidemiologische studies wijzen niet op een hoger risico op misvormingen bij kinderen van wie de moeders combinatieproducten voor orale contraceptie hadden ingenomen voor ze zwanger zijn geworden, en volgens de meeste epidemiologische studies tot nog toe heeft een onopzettelijke inname van gecombineerde orale anticonceptiva in de eerste stadia van de zwangerschap geen teratogeen effect. Dergelijke studies werden niet uitgevoerd met Misolfa.

De gegevens over het gebruik van Misolfa tijdens de zwangerschap zijn te beperkt om conclusies te kunnen trekken over de negatieve effecten van Misolfa op de zwangerschap en de gezondheid van de foetus of de pasgeborene. Er zijn nog geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.

In dierexperimenteel onderzoek zijn negatieve effecten tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding waargenomen (zie rubriek 5.3). Op grond van de resultaten van dierexperimenteel onderzoek kan een ongewenst hormonaal effect van de werkzame stoffen niet worden uitgesloten. De algemene ervaring met gecombineerde orale anticonceptiva tijdens de zwangerschap heeft echter geen tekenen van bijwerkingen bij de mens opgeleverd.

### *Borstvoeding*

Misolfa mag niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding omdat de productie van borstmelk dan kan verminderen en omdat kleine hoeveelheden van de werkzame stoffen in de moedermelk kunnen komen. Zo mogelijk, moeten niet-hormonale contraceptieve methoden worden gebruikt tot de zogende moeder volledig met borstvoeding is gestopt.

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

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Zie rubriek 4.4 voor ernstige bijwerkingen bij gebruikers.

De frequenties van bijwerkingen van 0,03 mg ethinylestradiol/2,0 mg dienogest voor orale contraceptie en voor de behandeling van matig ernstige acne in klinische studies (n = 4.942) worden samengevat in de volgende tabel.

De frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op de volgende categorieën:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )

zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )

zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en

niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

| <b>Systeem-/orgaanklasse</b>  | <b>Vaak</b> | <b>Soms</b>  | <b>Zelden</b>   | <b>Niet bekend</b>   |
|---|-------------|--|---|--|
| Infecties en parasitaire aandoeningen   |             | vaginitis/vulvovaginitis<br>vaginale candidiase of vulvovaginale schimmelinfecties | salpingo-ovaritis, urineweginfectie, cystitis, mastitis, cervicitis, schimmelinfecties, candidiase, koortsblaasjes, influenza, bronchitis, sinusitis, bovensteluchtweginfecties, virale infecties |  |
| Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) |             |  | baarmoederleiomyoom, lipoom van de borst  |  |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen  |             |  | anemie  |  |
| Immuunsysteemaandoeningen   |             |  | allergische reacties  | Verergering van symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem |
| Endocriene aandoeningen   |             |  | virilisatie   |  |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen  |             | meer eetlust   | anorexie  |  |
| Psychische stoornissen  |             | depressieve gemoedsstemming  | depressie, geestelijke stoornissen, insomnia, slaapstoornissen, agressie  | stemmingsveranderingen, verminderde libido, hogere libido        |
| Zenuwstelselaandoeningen  | hoofdpijn   | duizeligheid, migraine   | ischemisch CVA, cerebrovasculaire stoornissen, dystonie   |  |
| Oogaandoeningen   |             |  | droge ogen, geïrriteerde ogen, oscillopsie, daling van het gezichtsvermogen   | contactlenzen niet kunnen verdragen                              |
| Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen   |             |  | plotselinge doofheid, tinnitus, vertigo, gehoordaling   |  |
| Hartaandoeningen  |             |  | cardiovasculaire aandoeningen, tachycardie <sup>1</sup>   |  |

<sup>1</sup> Met inbegrip van een snellere hartslag

|   |                                  |   |  |                                       |
|---|----------------------------------|---|--|---------------------------------------|
| Bloedvataandoeningen                                      |                                  | hypertensie, hypotensie   | veneuze tromboembolie (VTE), arteriële tromboembolie (ATE), tromboflebitis, longembolie, diastolische hypertensie, orthostatische ontregeling, warmteopwellingen, varices, ongemak in de aders, pijn in de aders                           |                                       |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen |                                  |   | astma, hyperventilatie   |                                       |
| Maag-darmstelselaandoeningen                              |                                  | buikpijn <sup>2</sup> , nausea, braken, diarree   | gastritis, enteritis, dyspepsie  |                                       |
| Lever- en gal-aandoeningen                                |                                  |   |  | verhoogde transaminasen               |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                            |                                  | acne, alopecia, huiduitslag <sup>3</sup> , pruritus <sup>4</sup> , urticaria  | allergische dermatitis, atopische dermatitis/neurodermatitis, eczeem, psoriasis, hyperhidrose, chloasma, pigmentafwijkingen/hyperpigmentatie, seborroe, roos, hirsutisme, huidveranderingen, huidreacties, sinaasappel huid, spider naevus | erythema nodosum, erythema multiforme |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen           |                                  |   | rugpijn, spier- en skeletaandoeningen, spierpijn, pijn in de extremiteiten   |                                       |
| Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen              | pijn in de borstkas <sup>5</sup> | onregelmatige derivingsbloedingen <sup>6</sup> , bloeding tussen de menstruaties <sup>7</sup> , vergrote borsten <sup>8</sup> , oedeem van de borsten, dysmenorroe, vaginaal verlies, ovariumcysten, bekkenpijn | baarmoederhalsdysplasie, cysten in de adnexa uteri, pijn in de adnexa uteri, cysten in de borsten, fibrocystische mastopathie, dyspareunie, galactorroe, menstruatiestoornissen  | borstsecretie                         |

<sup>2</sup> met inbegrip van pijn in de boven- en de onderbuik, ongemak/opzetting..

<sup>3</sup> met inbegrip van een maculeuze uitslag

<sup>4</sup> met inbegrip van veralgemeende jeuk

<sup>5</sup> met inbegrip van ongemak in de borst en gevoeligheid in de borst



|   |  |                                     |  |               |
|---|--|-------------------------------------|--|---------------|
| Algemene aandoeningen                             |  | vermoeidheid <sup>9</sup>           | pijn in de borstkas, perifeer oedeem, griepachtige ziekten, ontsteking, pyrexie, prikkelbaarheid | vochtretentie |
| Onderzoeken                                       |  | gewichtsveranderingen <sup>10</sup> | verhoogde triglyceriden in het bloed, hypercholesterolemie                                       |               |
| Congenitale, familiale en genetische aandoeningen |  |                                     | verschijnselen van een asymptomatische accessoire borst  |               |

Om een bepaalde bijwerking te beschrijven, hebben we de geschiktste MedDRA-termen gebruikt. Synoniemen of verwante ziekten worden niet opgesomd, maar moeten ook in overweging worden genomen.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een hoger risico op arteriële en veneuze trombose en trombo-embolische accidenten met inbegrip van myocardinfarct, CVA, transient ischemic attack, veneuze trombose en longembolie is waargenomen bij vrouwen die CHC's innamen. Dat wordt meer in detail besproken in rubriek 4.4.

De volgende ernstige bijwerkingen, die werden gerapporteerd bij vrouwen tijdens het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva, worden ook besproken in rubriek 4.4:

- hypertensie
- hypertriglyceridemie
- veranderingen van de glucosetolerantie of invloed op de perifere insulineresistentie
- (goed- en kwaadaardige) levertumoren
- slechte werking van de lever
- chloasma
- bij vrouwen met een erfelijk angio-oedeem kunnen exogeen toegediende oestrogenen symptomen van angio-oedeem opwekken of verergeren
- ontstaan of verergering van ziekten waarvan de samenhang met het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva nog niet bekend is: icterus en/of jeuk in samenhang met cholestase, vorming van galstenen, porfyrie, systemische lupus erythematoses, hemolytisch-uremisch syndroom, chorea van Sydenham, herpes gestationis, gehoordaling door otosclerose, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, baarmoederhalscarcinoom.

De frequentie van diagnose van borstkanker bij gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva is licht verhoogd. Maar aangezien de incidentie van borstkanker bij vrouwen jonger dan 40 jaar laag is, is het aantal extra gevallen van borstkanker vrij laag in vergelijking met het algemene risico. Het is niet bekend of er een oorzakelijk verband bestaat met het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva. Voor meer informatie zie rubrieken 4.3 en 4.4.

#### 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:

<sup>6</sup> met inbegrip van menorrhagie, hypomenorroe, oligomenorroe en amenorroe

<sup>7</sup> bestaande uit vaginaal bloedverlies en metrorragie

<sup>8</sup> met inbegrip van zwelling van de borsten/zwelling

<sup>9</sup> met inbegrip van asthenie en algemeen ongemak

<sup>10</sup> met inbegrip van gewichtstoename, gewichtsval of een schommelend gewicht

## 4.9 Overdosering

Symptomen van een overdosering van gecombineerde orale anticonceptiva bij volwassenen en kinderen kunnen zijn: nausea, braken, gevoelige borsten, stupor, buikpijn, sufheid/vermoeidheid; bij vrouwen en meisjes kan een vaginale bloeding optreden. Er is geen specifiek antidotum. De behandeling is symptomatisch.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gecombineerde orale anticonceptiva met een oestrogeen en een progestageen evenals antiandrogenen en oestrogenen

ATC-code: G03AA16 en G03HB

Misolfa is een antiandrogeen gecombineerd product voor orale contraceptie, dat het oestrogeen ethinylestradiol en het progestageen dienogest bevat.

Het contraceptieve effect van Misolfa is gebaseerd op een interactie tussen verschillende factoren, de belangrijkste zijn remming van de ovulatie en veranderingen van de vaginale secretie. De niet-gecorrigeerde pearlindex is 0,454 (bovenste 95% betrouwbaarheidsinterval 0,701) en de gecorrigeerde pearlindex is 0,182 (bovenste 95% betrouwbaarheidsinterval 0,358).

Het antiandrogeen effect van de combinatie van ethinylestradiol en dienogest is gedeeltelijk gebaseerd op een daling van de androgeenconcentratie in het serum. In een multicentrische studie met Misolfa werden een merkbare verbetering van de symptomen van een lichte tot matig ernstige acne en een gunstige invloed op de seborroe aangetoond.

#### Ethinylestradiol

Ethinylestradiol is een krachtig, per os werkzaam synthetisch oestrogeen. Net zoals het natuurlijke oestradiol heeft ethinylestradiol een proliferatief effect op het epitheel van de vrouwelijke geslachtsdelen. Het stimuleert de productie, vermindert de viscositeit en verhoogt de spinbaarheid van het cervixslijm. Ethinylestradiol bevordert de groei van melkkanaaltjes en remt de lactatie. Ethinylestradiol stimuleert extracellulaire vochtretentie. Ethinylestradiol beïnvloedt parameters van het vet- en koolhydraatmetabolisme, de hemostase, het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en de bindingseiwitten in het serum.

#### Dienogest

Dienogest is een 19-nortestosteronderivaat, dat *in vitro* een 10- tot 30-maal zwakkere affiniteit heeft voor de progesteronreceptor dan andere synthetische progestagenen. *In-vivo* gegevens bij dieren hebben een sterk gestageen en een antiandrogeen effect aangetoond. Dienogest heeft geen significante androgene, mineralocorticoïde of glucocorticoïde werking *in vivo*.

De ovulatieremmende dosis van dienogest alleen was 1 mg/dag.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Ethinylestradiol

### *Absorptie*

Ethinylestradiol wordt na inname snel en volledig geabsorbeerd. De maximumserumconcentraties van ongeveer 67 pg/ml worden bereikt ongeveer 1,5 tot 4 uur na toediening van een filmomhulde tablet van Misolfa. Ethinylestradiol wordt sterk gemetaboliseerd tijdens de absorptie en het eerstestapassage-effect in de lever, waardoor de gemiddelde orale biologische beschikbaarheid ongeveer 44% bedraagt.

### *Distributie*

Ethinylestradiol wordt sterk (voor ongeveer 98%), maar aspecifiek gebonden aan serumalbumine en verhoogt de serumconcentratie van het sex hormone binding globuline (SHBG). Het absolute distributievolume van ethinylestradiol is 2,8 - 8,6 l/kg.

### *Biotransformatie*

Ethinylestradiol wordt gemetaboliseerd door presystemische conjugatie in het slijmvlies van de dunne darm en de lever. Ethinylestradiol wordt vooral gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering; daarbij worden verschillende gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd, die in het serum worden teruggevonden als vrije metabolieten of als glucuroniden of sulfaten. Ethinylestradiol ondergaat een enterohepatische circulatie.

### *Eliminatie*

De serumspiegels van ethinylestradiol dalen in twee fasen, die worden gekenmerkt door een halfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 1 uur en 10-20 uur.

Ethinylestradiol wordt niet in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten worden in een 4-6-verhouding geëlimineerd via de urine en de gal.

## Dienogest

### *Absorptie*

Dienogest wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening. De maximumserumconcentraties van 51 ng/ml worden ongeveer 2,5 uur na inname van één enkele filmomhulde tablet van Misolfa bereikt. In combinatie met ethinylestradiol bedroeg de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 96%.

### *Distributie*

Dienogest wordt gebonden aan serumalbumine en bindt zich niet aan SHBG of corticosteroid-binding globulin (CBG). Ongeveer 10% van de totale serumconcentratie van de werkzame stof is aanwezig als vrij steroid. 90% is op specifieke wijze gebonden aan albumine. Het ogenschijnlijke distributievolume van dienogest gaat van 37 tot 45 l.

### *Biotransformatie*

Dienogest wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door hydroxylering en conjugatie tot metabolieten die endocrinologisch grotendeels onwerkzaam zijn. Die metabolieten worden zeer snel uit het plasma geëlimineerd zodat er geen significante metaboliet in humaan plasma werd gevonden naast onveranderd dienogest. De totale klaring (CL/F) na één enkele dosis is 3,6 l/uur.

### *Eliminatie*

De serumconcentraties van dienogest dalen met een halfwaardetijd van ongeveer 9 uur. Dienogest wordt slechts in verwaarloosbare hoeveelheid in onveranderde vorm door de nieren uitgescheiden. Na orale toediening van 0,1 mg dienogest per kg lichaamsgewicht bedroeg de verhouding renale

over fecale excretie 3/2. Ongeveer 86% van de toegediende dosis wordt binnen 6 dagen geëlimineerd; de belangrijkste fractie (42%) wordt hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden tijdens de eerste 24 uur.

#### *Evenwichtstoestand*

De farmacokinetiek van dienogest wordt niet beïnvloed door de SHBG-spiegel. Bij dagelijkse inname stijgen de serumconcentraties van werkzame stof met ongeveer factor 1,5 en bereiken ze een evenwichtstoestand na 4 dagen toediening.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Het toxiciteitsprofiel van *ethinylestradiol* is goed bekend.

De resultaten van dierproeven met oestrogenen zijn van beperkte voorspellende waarde voor gebruik bij de mens wegens uitgesproken verschillen tussen de species.

In dierexperimenteel onderzoek had ethinylestradiol een embryoletaal effect in een vrij lage dosering; er werden misvormingen van de urogenitale tractus en feminisatie van mannelijke foetussen waargenomen.

Onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit met *dienogest* toonde de typische gestagene effecten zoals een sterker verlies voor en na inplanting, een langere duur van de dracht en een hogere neonatale sterfte van de jongen. Na hoge doses dienogest tijdens de late fasen van de dracht en tijdens de lactatie verminderde de vruchtbaarheid van het nageslacht.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen behalve de informatie die al wordt gegeven in andere rubrieken van deze SPK en die over het algemeen van toepassing is bij toediening van gecombineerde orale anticonceptiva. Die gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet:

Lactosemonohydraat

Maiszetmeel

Povidon (30)

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling

Hypromellose

Hydroxypropylcellulose

Talk

Katoenzaadolie, gehydrogeneerd

Titaandioxide (E 171)

### **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**

Blisterverpakking (pvc/pvdc/aluminium) met 21 filmomhulde tabletten, 3 x 21 filmomhulde tabletten of 6 x 21 filmomhulde tabletten in een vouwdoos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Laboratoire CCD  
36 rue Brunel  
75017 Parijs  
Frankrijk

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

RVG 117923

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 september 2017  
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 6 september 2017

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 17 maart 2025