

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott 0,120 mg/0,015 mg per 24 uur, hulpmiddel voor vaginaal gebruik

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott bevat 11,7 mg etonogestrel en 2,7 mg ethinylestradiol. De ring levert per 24 uur een hoeveelheid etonogestrel en ethinylestradiol af van gemiddeld respectievelijk 0,120 mg en 0,015 mg, over een periode van 3 weken.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Hulpmiddel voor vaginaal gebruik.

Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott is een flexibele, transparante en kleurloze tot bijna kleurloze ring met een buitendiameter van 54 mm en een dwarsdoorsnede van 4 mm.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Contraceptie.

Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott is bestemd voor vrouwen van vruchtbare leeftijd. De veiligheid en de werkzaamheid zijn aangetoond bij vrouwen van 18 tot 40 jaar.

Bij de beslissing om Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, en vooral met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE), en met hoe het risico op VTE met Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva ('combined hormonal contraceptives' of CHC's) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Voor een werkzame contraceptie moet Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott worden gebruikt zoals aangegeven (zie '*Hoe wordt Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott gebruikt*' en '*Hoe te starten met Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott*').

*Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott bij adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

### Wijze van toediening

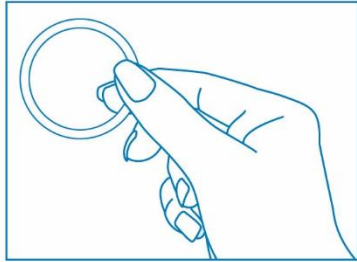
#### HOE WORDT ETONOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ABBOTT GEBRUIKT?

De vrouw kan Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott zelf in de vagina inbrengen. De arts dient de vrouw uit te leggen hoe ze Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott moet inbrengen en verwijderen. Bij het inbrengen moet de vrouw een houding kiezen die voor haar het comfortabelst is, zoals rechtop staan met één been in de hoogte, hurkend, of neerliggend. Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott moet worden samengedrukt en in de vagina worden gebracht tot het comfortabel aanvoelt. De exacte positie van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott in de vagina is niet cruciaal voor de contraceptieve werking van de ring (zie Figuur 1-4).

Nadat Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott ingebracht is in de vagina (zie *'Hoe te starten met Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott'*), moet het daar 3 weken lang blijven zitten. Raad vrouwen aan om regelmatig te controleren of Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott nog aanwezig is in de vagina (bijvoorbeeld voor en na seksueel contact). Als Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott per ongeluk uitgestoten worden, moet de vrouw de instructies volgen die in rubriek 4.2 *'Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest'* gegeven worden (voor meer informatie, zie ook rubriek 4.4 *'Uitstoting'*). Na 3 weken gebruik moet Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott worden verwijderd op dezelfde dag van de week als de ring werd ingebracht. Na een ringvrij interval van een week moet een nieuwe ring worden ingebracht (als Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott bv. ingebracht is op een woensdag rond 22.00 u, dan moet de ring 3 weken later weer worden verwijderd op een woensdag rond 22.00 u. De woensdag daarna moet een nieuwe ring worden ingebracht). Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott kan worden verwijderd door de wijsvinger achter de ring te haken of door de ring tussen wijs- en middelvinger te pakken en hem uit de vagina te trekken (Figuur 5). De gebruikte ring moet in het zakje worden gestoken (buiten het bereik van kinderen en huisdieren houden) en worden verwijderd zoals beschreven in rubriek 6.6 De dervingsbloeding begint meestal 2-3 dagen na verwijdering van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott en het is mogelijk dat die nog niet gestopt is als de volgende ring moet worden ingebracht.

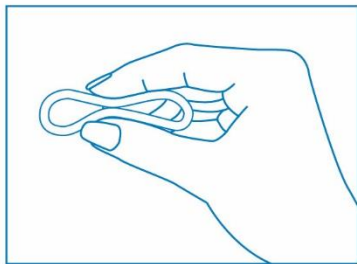
### Gebruik in combinatie met andere vaginale barrièremethoden voor vrouwen

Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott kan de correcte plaatsing bemoeilijken van bepaalde barrièremethoden voor vrouwen, zoals een pessarium, een cervixkapje of een vrouwencondoom. Die contraceptiemethoden mogen niet worden gebruikt als back-upmethode voor Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott.



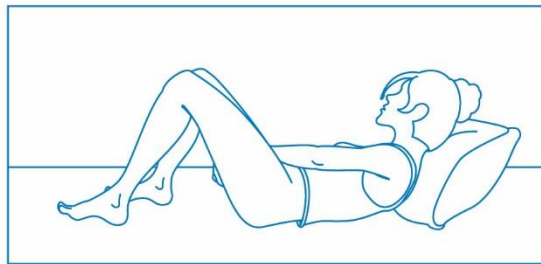
### **Afbeelding 1**

Haal Etonogestrel/  
Ethinylestradiol Abbott uit  
het sachet



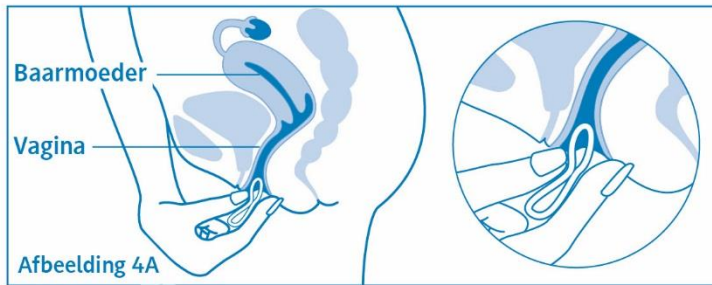
### **Afbeelding 2**

Druk de ring samen



### **Afbeelding 3**

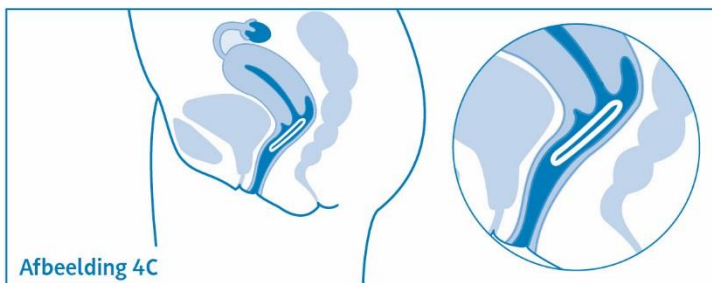
Kies een prettige houding om de ring  
in te brengen



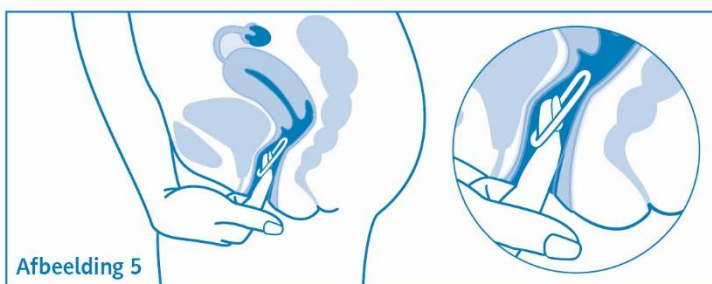
Breng de ring met één hand in de vagina (**afbeelding 4A**); indien nodig kunnen de schaamlippen met de andere hand gespreid worden.



Duw de ring door tot hoog in de vagina totdat deze prettig zit (**afbeelding 4B**).



Laat de ring 3 weken zitten (**afbeelding 4C**).



#### **Afbeelding 5**

Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott kan verwijderd worden door de wijsvinger door de ring te haken of door de ring tussen wijs- en middelvinger te pakken en deze er uit te trekken.

## HOE TE STARTEN MET ETONOGESTREL/ETHINYLESTRADIOL ABBOTT?

*Geen hormonale contraceptiva in de voorafgaande cyclus*

Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott moet worden ingebracht op de eerste dag van de natuurlijke cyclus van de vrouw (d.w.z. de eerste dag van de menstruatie). De vrouw mag starten op dag 2-5, maar tijdens de eerste cyclus wordt aanbevolen om tijdens de eerste 7 dagen van het gebruik van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott ook een barrièremethode te gebruiken.

#### *Overschakeling van een gecombineerd hormonaal contraceptivum*

De vrouw moet Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott uiterlijk inbrengen op de dag na het gebruikelijke tabletvrije, pleistervrije of placebotablet-interval van haar vorige gecombineerd hormonaal contraceptivum.

Als de vrouw haar vorige methode regelmatig en correct gebruikt heeft en als ze er voldoende zeker van is dat ze niet zwanger is, mag ze op elke dag van haar cyclus overschakelen van haar vorige gecombineerd hormonaal contraceptivum.

Het hormoonvrije interval van de vorige methode mag nooit langer zijn dan de aanbevolen lengte.

#### *Overschakeling van een methode op basis van enkel progestagenen (minipil, implantaat of injectie), of van een intra-uterien systeem [IUS] dat progestagenen afgeeft*

De vrouw kan op elke dag overschakelen van de minipil. Voor een implantaat of het spiraaltje kan worden overgeschakeld op de dag van verwijdering, voor een injecteerbaar product op het ogenblik dat de volgende injectie moet worden gegeven. Echter, moet in al die gevallen de eerste 7 dagen van het gebruik van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott een aanvullend barrièremethode gebruikt worden.

#### *Na een miskraam/abortus in het eerste trimester*

De vrouw mag onmiddellijk starten. Ze hoeft dan geen aanvullende contraceptieve maatregelen te nemen. Als onmiddellijke starten onwenselijk wordt geacht, moet de vrouw het advies volgen dat gegeven wordt onder '*Geen hormonale contraceptiva in de voorafgaande cyclus*'. Ondertussen moet ze het advies krijgen om een alternatieve contraceptiemethode te gebruiken.

#### *Na bevalling of een miskraam/abortus in het tweede trimester*

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Vrouwen moeten de raad krijgen om te starten in de vierde week na de bevalling of een miskraam/abortus in het tweede trimester. Als ze later start, moet de vrouw de raad krijgen om tijdens de eerste 7 dagen van het gebruik van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott ook een barrièremethode te gebruiken. Als ze echter al seksueel contact heeft gehad, moet een zwangerschap worden uitgesloten of moet de vrouw wachten tot ze haar eerste menstruatie krijgt voor ze kan starten met het gebruik van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott.

#### **AFWIJKINGEN VAN HET AANBEVOLEN SCHEMA**

De werkzaamheid van de contraceptie en de cycluscontrole kunnen in het gedrang komen als de vrouw afwijkt van het aanbevolen schema. Om te vermijden dat de werkzaamheid van de contraceptie verloren gaat in het geval van een afwijking, kan het volgende advies worden gegeven:

##### **• Wat te doen bij een langer ringvrij interval**

De vrouw moet een nieuwe ring inbrengen zodra ze eraan denkt. Bovendien moet ze gedurende de volgende 7 dagen een barrièremethode zoals een condoom gebruiken. Als er tijdens het ringvrije

interval seksueel contact was, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap. Hoe langer het ringvrije interval, hoe hoger het risico op een zwangerschap.

• **Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest**

Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott moet gedurende 3 weken continu in de vagina blijven zitten. Als de ring per ongeluk wordt uitgestoten, kan hij met koud tot lauw (geen warm) water worden afgespoeld en moet hij meteen weer worden ingebracht.

Als Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott **gedurende minder dan 3 uur** uit de vagina is geweest, neemt de contraceptieve werkzaamheid niet af. De vrouw moet de ring zo snel mogelijk weer inbrengen, maar uiterlijk binnen 3 uur.

Als Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott **gedurende meer dan 3 uur uit de vagina geweest is in de 1e of de 2e week** van gebruik, of het vermoeden bestaat dat dat het geval is, dan kan de contraceptieve werkzaamheid verminderd zijn. De vrouw moet de ring weer inbrengen zodra ze eraan denkt. Bovendien moet ze een barrièremethode zoals een condoom gebruiken tot Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott 7 dagen lang onafgebroken in de vagina zit. Hoe langer Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott uit de vagina geweest is en hoe dichter dat bij het ringvrije interval is, des te hoger het risico op een zwangerschap is.

Als Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott **meer dan 3 uur uit de vagina geweest is in de 3e week** van de gebruiksperiode van drie weken, of het vermoeden bestaat dat dat het geval is, dan kan de contraceptieve werkzaamheid verminderd zijn. De vrouw moet die ring verwijderen en één van de volgende twee opties kiezen:

1. Onmiddellijk een nieuwe ring inbrengen.

Opm.: Bij het inbrengen van de nieuwe ring begint de volgende gebruiksperiode van drie weken. Het is mogelijk dat de vrouw geen dervingsbloeding krijgt van de voorgaande cyclus. Doorbraakspotting of -bloedingen kunnen echter wel voorkomen.

2. Wachten tot ze een dervingsbloeding krijgt en een nieuwe ring inbrengen uiterlijk 7 dagen (7x24 uur) nadat de vorige ring verwijderd of uitgestoten is.

Opm.: Er mag alleen voor deze optie worden gekozen als de ring gedurende de 7 voorafgaande dagen continu werd gebruikt.

Als Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott voor een onbekende tijd uit de vagina geweest is, moet er rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. Er moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd vooraleer er een nieuwe ring wordt ingebracht.

- **Wat te doen als de ring langer dan normaal is gebruikt**

Hoewel dit niet het aanbevolen schema is, zal de contraceptieve werkzaamheid niet in het gedrang komen als Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott tot **maximaal 4 weken lang** wordt gebruikt. De vrouw kan haar ringvrije interval van een week handhaven en vervolgens een nieuwe ring inbrengen. Als Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott **meer dan 4 weken** in de vagina is gebleven, kan de contraceptieve werkzaamheid verminderd zijn en moet een zwangerschap worden uitgesloten vooraleer er een nieuwe Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott wordt ingebracht.

Als de vrouw het aanbevolen schema niet gevolgd heeft en in het volgende ringvrije interval geen dervingsbloeding krijgt, moet een zwangerschap worden uitgesloten vooraleer er een nieuwe Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott wordt ingebracht.

#### HOE EEN MENSTRUATIE UITSTELLEN OF OVERSLAAN?

Als een menstruatie in uitzonderlijke gevallen moet worden **uitgesteld**, kan de vrouw een nieuwe ring inbrengen zonder een ringvrij interval in te lassen. De volgende ring kan opnieuw tot 3 weken lang worden gebruikt. Bloeding of spotting kan echter wel voorkomen. Het normale gebruik van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott kan dan na het gebruikelijke ringvrije interval van een week hervat worden.

Om haar menstruatie te **uit te stellen** naar een andere dag van de week dan de vrouw gewend is met haar huidige schema, kan men haar aanraden om het volgende ringvrije interval in te korten met zoveel dagen als ze wil. Hoe korter het ringvrije interval, hoe groter de kans dat er geen doorbraakbloeding zal zijn en hoe groter de kans op doorbraakbloeding en spotting tijdens het gebruik van de volgende ring.

#### 4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) mogen in de onderstaande gevallen niet worden gebruikt. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens gebruik van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott, dan moet het onmiddellijk worden verwijderd.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
  - o Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij anticoagulantia) of een voorgeschiedenis daarvan (bv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [LE]).
  - o Bekende erfelijke of verworven aanleg tot veneuze trombo-embolie, zoals APC-resistentie (waaronder factor V Leiden), antitrombine III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie.
  - o Zware chirurgie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
  - o 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)
  - o Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, voorgeschiedenis daarvan (zoals myocardinfarct) of een prodromale aandoening (zoals angina pectoris).

- o Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, een voorgeschiedenis daarvan of van een prodromale aandoening (bv. transiënte ischemische aanval, TIA).
- o Bekende erfelijke of verworven aanleg voor arteriële trombo-embolie, zoals hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antilichamen (anticardioline-antilichamen, lupus anticoagulans).
- o Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen.
- o Een hoog risico op arteriële trombo-embolie door de aanwezigheid 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 een voorgeschiedenis van pancreatitis indien in samenhang met ernstige hypertriglyceridemie.
- Bestaan of voorgeschiedenis van ernstige leverziekte zolang de leverfunctiewaarden niet terug normaal zijn geworden.
- Levertumor of voorgeschiedenis van levertumor (goedaardig of kwaadaardig).
- Bekende of vermoede maligne aandoeningen van de geslachtsorganen of de borsten, indien beïnvloed door geslachtshormonen.
- Vaginale bloeding van onbekende oorsprong.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1. vermelde hulpstoffen.

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

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

##### **WAARSCHUWINGEN**

Als er sprake is van één of meer van de hierna vermelde aandoeningen of risicofactoren, moet met de vrouw worden besproken of Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott geschikt is voor haar.

Bij ontstaan of verergering van een van die aandoeningen of risicofactoren moet de vrouw de raad krijgen contact op te nemen met haar arts om na te gaan of het gebruik van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott moet worden stopgezet.

##### *1. Circulatoire stoornissen*

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

- Bij gebruik van elk gecombineerd hormonaal contraceptivum (CHC) is het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) groter dan bij niet-gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Bij andere producten zoals Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott kan dat risico tot tweemaal hoger zijn.**



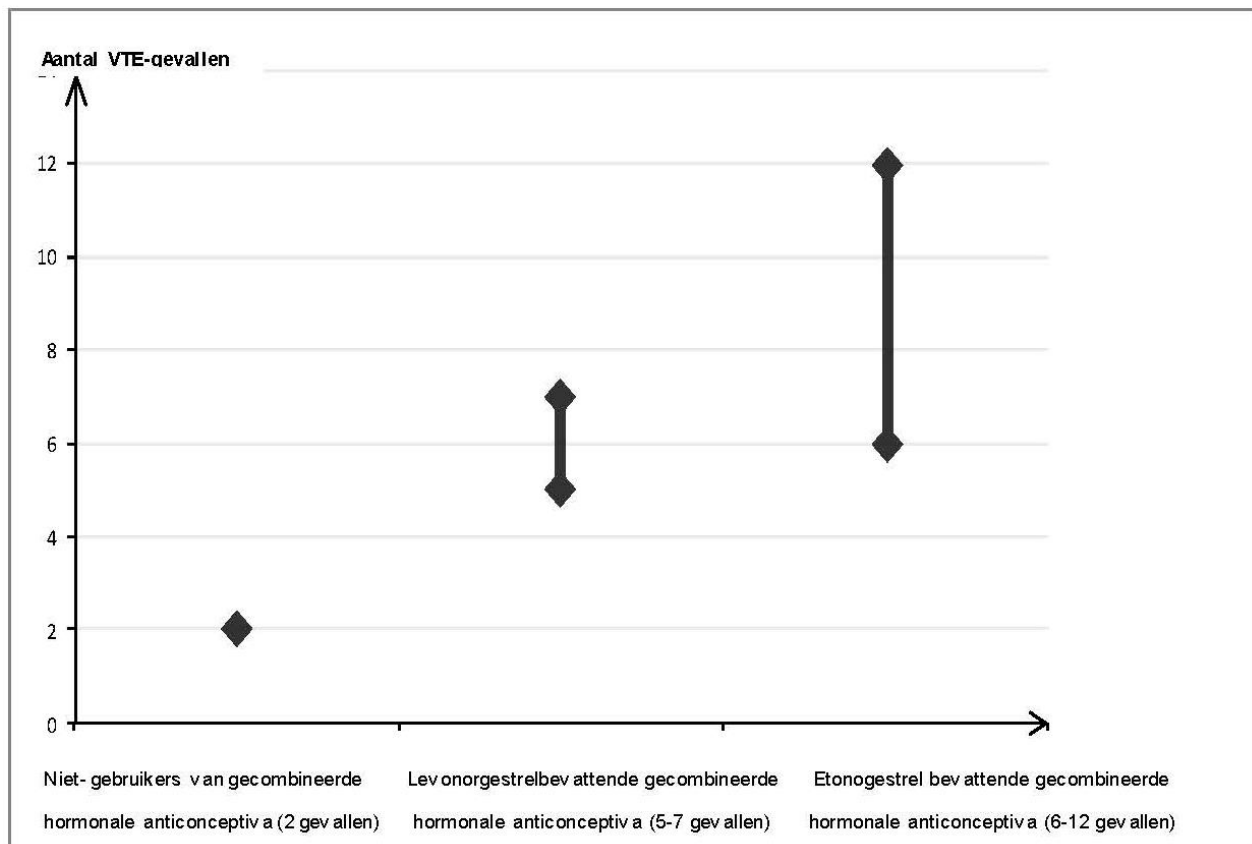
**De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico op VTE mag alleen worden genomen na overleg met de vrouw, om er zeker van te zijn dat ze begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott, hoe haar huidige risicofactoren dat risico beïnvloeden, en dat haar risico op VTE het hoogst is in het eerste jaar dat ze het ooit gebruikt. Er is ook enig bewijs dat het risico hoger is als opnieuw met een CHC wordt gestart na een onderbreking van 4 weken of meer.**

- Uit een populatie van 10.000 vrouwen die geen CHC gebruiken en niet zwanger zijn, zullen er in één jaar tijd ongeveer 2 een VTE ontwikkelen. Het risico bij een individuele vrouw kan echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie verder).
- Uit een populatie van 10.000 vrouwen die een laaggedoseerd CHC gebruiken dat levonorgestrel bevat, zullen er in één jaar tijd ongeveer 6<sup>1</sup> een VTE ontwikkelen. De resultaten met betrekking tot het risico op VTE met Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott in vergelijking met dat met CHC's die levonorgestrel bevatten zijn tegenstrijdig (het geschatte relatieve risico varieert van geen toename, RR = 0,96 tot bijna een verdubbeling, RR = 1,90). Dat komt overeen met ongeveer 6 tot 12 VTE's per jaar per 10.000 vrouwen die Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott gebruiken.
- In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar lager dan het aantal dat tijdens de zwangerschap of de postpartumperiode wordt verwacht.
- Een VTE kan in 1-2% van de gevallen fataal zijn.

---

<sup>1</sup>Middelste punt van het bereik van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor CHC's die levonorgestrel bevatten versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

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



- In zeer zeldzame gevallen is bij gebruiksters van CHC's melding gemaakt van trombose in andere bloedvaten, vb. aders en slagaders van de lever, het mesenterium, de nieren en de retina.

### Risicofactoren voor VTE

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij CHC-gebruiksters kan substantieel verhoogd zijn als een vrouw bijkomende risicofactoren heeft, vooral als dat er meerdere zijn (zie tabel).

Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een hoog risico heeft op een veneuze trombose (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 dat geval moet haar totale risico op VTE in overweging worden genomen. Als de baten-risicobalans negatief geacht wordt, mag een CHC niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

**Tabel: Risicofactoren voor VTE**

Risicofactor	Toelichting
--------------	-------------

Obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Het risico stijgt substantieel naarmate de BMI hoger is. Dient vooral in overweging te worden genomen als er nog andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, een zware operatie, een operatie van de benen of het bekken, neurochirurgie of zwaar trauma. Opm.: tijdelijke immobilisatie zoals bij vliegcreizen > 4 uur kan eveneens een risicofactor zijn voor VTE, vooral bij vrouwen met nog andere risicofactoren.	In die situaties wordt aangeraden het gebruik van de pleister/pil/ring te staken (in geval van electieve chirurgie minstens vier weken van tevoren) en deze pas twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er moet een andere anticonceptiemethode worden gebruikt om een ongewenste zwangerschap te voorkomen. Als het gebruik van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott vooraf niet is stopgezet, moet men een antitrombotische behandeling overwegen.
Positieve familiale voorgeschiedenis (veneuze trombo-embolie is ooit opgetreden bij een broer/zus of ouder, vooral op een relatief jonge leeftijd, bv. jonger dan 50 jaar).	Als een erfelijke predispositie wordt vermoed, dient de vrouw naar een specialist te worden verwezen voor advies voordat besloten wordt een CHC te gebruiken.
Andere medische aandoeningen die in verband gebracht worden met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte.
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar.

- Er bestaat geen consensus over de mogelijke rol van spataders en oppervlakkige tromboflebitis bij het optreden of verergeren van veneuze trombo-embolie.
- Er moet rekening worden gehouden met het hogere risico op trombo-embolie gedurende de zwangerschap en vooral tijdens het 6 weken durende 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 gezondheidswerker in te lichten dat ze een CHC gebruiken.

Mogelijke symptomen van diepe veneuze trombose (DVT) zijn:

- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van het been, die mogelijk alleen voelbaar is als men rechtstaat of loopt;
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been; rode of verkleurde huid op het been.

Mogelijke symptomen van longembolie (LE) zijn:

- plotseling optreden van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling optreden van hoest, mogelijk gepaard gaand met hemoptoë;
- scherpe pijn op de borst;
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van die symptomen (zoals ‘kortademigheid’, ‘hoesten’) zijn niet-specifiek en kunnen verkeerd worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bv. luchtweginfecties).

Andere mogelijke tekenen van een vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en een lichte blauwe verkleuring van een lidmaat.

Als er een occlusie optreedt in het oog, kunnen de symptomen uiteenlopen van pijnloos wazig zien met mogelijk progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

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

Volgens epidemiologische studies verhoogt het gebruik van CHC's het risico op arteriële trombo-embolie (‘arterial thromboembolism’, ATE) (myocardinfarct) en cerebrovasculaire accidenten (bijv. transiënte ischemische aanval, beroerte). Een arteriële trombo-embolie kan fataal zijn.

### **Risicofactoren voor ATE**

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties en op een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van CHC's is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie tabel). Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott is gecontra-indiceerd indien 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 dat geval moet haar totale risico in overweging worden genomen. Als de baten-risicobalans negatief geacht wordt, mag een CHC niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

**Tabel: Risicofactoren voor ATE**

<b>Risicofactor</b>	<b>Toelichting</b>
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar.
Roken	Vrouwen moeten het advies krijgen om niet te roken als ze een CHC willen gebruiken. Vrouwen ouder dan 35 jaar die doorgaan met roken dienen een dringend advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode te gebruiken.
Hypertensie	

Obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m <sup>2</sup> )	Het risico stijgt substantieel naarmate de BMI hoger is. Vooral belangrijk bij vrouwen met bijkomende risicofactoren.
Positieve familiale voorgeschiedenis (arteriële trombo-embolie is ooit opgetreden bij een broer/zus of ouder, vooral op een relatief jonge leeftijd, bv. jonger dan 50 jaar).	Als een erfelijke predispositie wordt vermoed, dient de vrouw naar een specialist te worden verwezen voor advies voordat besloten wordt een CHC te gebruiken.
Migraine	Een stijging van de frequentie of de ernst van migraine tijdens CHC-gebruik (mogelijk een voorbode van een cerebrovasculair voorval) kan een reden zijn voor onmiddellijke stopzetting.
Andere medische aandoeningen die in verband gebracht worden met vasculaire bijwerkingen	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dyslipoproteïnemie 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 gezondheidswerker in te lichten dat ze een CHC gebruiken.

Mogelijke symptomen van een cerebrovasculair accident zijn:

- plotseling verdoofd gevoel of krachtverlies van de spieren van het gezicht, een arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge problemen met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, problemen met spreken of begrijpen;
- plotselinge gezichtsproblemen in één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- bewustzijnsverlies of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Voorbijgaande symptomen wijzen erop dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.

Mogelijke symptomen van een myocardinfarct (MI) zijn:

- pijn, ongemak, drukkend, zwaar, beklemmend of vol gevoel in de borst, arm, of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- een vol gevoel, indigestie of naar adem snakken;
- zweten, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

- Als men een VTE of ATE vermoedt of als deze bevestigd is, moet het gebruik van CHC worden stopgezet. Antistollingstherapie is teratogeen (coumarinederivaten) en een doeltreffende alternatieve contraceptie is dus vereist.

## 2. Tumoren

- Epidemiologische studies tonen aan dat langdurig gebruik van orale contraceptiva een risicofactor vormt voor de ontwikkeling van baarmoederhalskanker bij vrouwen die geïnfecteerd zijn met het humane papillomavirus (HPV). Het is echter nog onduidelijk in hoeverre die bevinding beïnvloed wordt door versturende effecten (bv. verschillen in het aantal sekspartners of het gebruik van barrièremiddelen). Er zijn geen epidemiologische gegevens beschikbaar over het risico op baarmoederhalskanker bij gebruiksters van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott (zie '*Medisch onderzoek/consult*').

- In een meta-analyse van 54 epidemiologische studies werd een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) op borstkanker waargenomen bij vrouwen die op dat moment COC's (gecombineerde orale anticonceptiva) gebruikten. Het extra risico verdwijnt geleidelijk over een periode van 10 jaar na het beëindigen van het COC. Aangezien borstkanker bij vrouwen jonger dan 40 jaar zelden voorkomt, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij huidige of vroegere gebruiksters van COC's klein ten opzichte van het totale borstkankerrisico. Borstkankers die gediagnosticeerd werden bij vrouwen die ooit een COC hebben gebruikt, zijn klinisch vaak minder ver gevorderd dan kankers gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een COC gebruikt hebben. Het waargenomen patroon van verhoogd risico is mogelijk toe te schrijven aan een snellere diagnose van borstkanker bij COC-gebruiksters, de biologische effecten van COC's of een combinatie van beide.

- Bij gebruiksters van COC's zijn in zeldzame gevallen goedaardige levertumoren gerapporteerd en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. In geïsoleerde gevallen hebben die tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen geleid. Bij hevige pijn in de bovenbuik, leververgroting of tekenen van intra-abdominale bloeding bij gebruiksters van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott moet men daarom bij de differentiële diagnose aan een levertumor denken.

## 3. Andere aandoeningen

- Vrouwen met hypertriglyceridemie of een positieve familiale anamnese daarvan kunnen een hoger risico op pancreatitis lopen tijdens het gebruik van hormonale contraceptiva.

- Hoewel een lichte verhoging van de bloeddruk gerapporteerd is bij veel vrouwen die hormonale contraceptiva gebruiken, is er zelden sprake van een klinisch relevante bloeddrukstijging. Er is geen systematisch verband aangetoond tussen het gebruik van hormonale contraceptiva en klinische hypertensie. Als er tijdens het gebruik van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott echter een aanhoudende klinisch significante hypertensie optreedt, doet de arts er goed aan om uit

voorzorg het gebruik van de ring te onderbreken en de hypertensie te behandelen. Indien wenselijk kan het gebruik van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott worden hervat als er met een antihypertensieve behandeling normale bloeddrukwaarden bereikt kunnen worden.

- De volgende aandoeningen kunnen optreden of verslechteren tijdens zowel de zwangerschap als bij het gebruik van hormonale contraceptiva, maar de aanwijzingen voor een verband met het gebruik ervan zijn niet doorslaggevend: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; otosclerosegerelateerde gehoorverlies.

- Exogene oestrogenen kunnen verschijnselen van erfelijk en verkregen angio-oedeem induceren of verergeren.

- Bij acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kan het nodig zijn het gebruik van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott stop te zetten tot de waarden van de leverfunctie weer normaal zijn. Als er opnieuw cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt nadat dat eerder tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtssteroïden is opgetreden, moet men het gebruik van de ring stopzetten.

- Oestrogenen en progestagenen kunnen de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie beïnvloeden, maar er is geen bewijs dat een andere therapeutische aanpak vereist is bij diabetespatiënten die een hormonaal contraceptivum gebruiken. Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig gecontroleerd worden terwijl ze Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott gebruiken, voornamelijk tijdens de eerste maanden van het gebruik.

- Er is melding gemaakt van het ontstaan of de verergering van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa bij gebruik van hormonale contraceptiva, maar er zijn geen sluitende bewijzen voor een verband met het gebruik ervan.

- Af en toe kan chloasma optreden, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een neiging tot chloasma moeten blootstelling aan zon en ultraviolette straling vermijden wanneer ze Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott gebruiken.

- Als een vrouw een van de volgende aandoeningen heeft, is het mogelijk dat ze Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott niet correct kan inbrengen of dat ze de ring verliest: prolaps van de baarmoederhals, cystokèle en/of rectokèle, ernstige of chronische constipatie.

In zeer zeldzame gevallen is melding gemaakt van accidentele inbrenging van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott in de urethra, waardoor het eventueel in de blaas kan terechtkomen. Bij symptomen van cystitis moet bij de differentiële diagnose daarom gedacht worden aan foutieve inbrenging.

- Tijdens het gebruik van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott kunnen vrouwen af en toe vaginitis ontwikkelen. Er zijn geen aanwijzingen dat de werkzaamheid van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott in het gedrang komt door de behandeling van vaginitis, of dat het gebruik van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott een invloed heeft op de behandeling van vaginitis (zie rubriek 4.5).
- In zeer zeldzame gevallen is melding gemaakt van verkleving van de ring aan het vaginale weefsel, waardoor die door een zorgverlener verwijderd moest worden. In sommige gevallen waarin de ring overgroeid was met weefsel, kon die verwijderd worden door de ring door te snijden, zonder dat een incisie moest worden gemaakt in het bovenliggende vaginale weefsel.
- Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale contraceptiva (zie rubriek 4.8). Een depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en suïcide. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact op te nemen met hun arts in geval van stemmingsveranderingen en symptomen van depressie, ook als die kort na het begin van de behandeling optreden.

#### MEDISCH ONDERZOEK/CONSULT

Voor men Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott start of opnieuw start is een volledige medische anamnese (waaronder een familiale anamnese) vereist en moet een zwangerschap worden uitgesloten. Men moet de bloeddruk meten en een lichamelijk onderzoek doen op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk dat de vrouw wordt gewezen op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott in vergelijking met andere CHC's, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet de instructie krijgen de bijsluiter zorgvuldig te lezen en de adviezen op te volgen. Hoe vaak en op welke manier de vrouw achteraf wordt onderzocht, hangt af van de bestaande praktijkrichtlijnen en moet aan elke vrouw afzonderlijk worden aangepast.

Vrouwen moeten gewaarschuwd worden dat hormonale contraceptiva geen bescherming bieden tegen hiv-infectie (aids) of andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

#### VERMINDERDE WERKZAAMHEID

De werkzaamheid van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott kan verlaagd zijn in geval van een slechte therapietrouw (rubriek 4.2), of als er gelijktijdig behandelingen worden gebruikt die de plasmaconcentratie van ethinylestradiol en/of etonogestrel verlagen (rubriek 4.5).

#### VERMINDERDE CYCLUSCONTROLE

Onregelmatige bloedingen (spotting of doorbraakbloeding) kunnen optreden tijdens het gebruik van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott. Als er onregelmatig bloedverlies optreedt na eerdere regelmatige cycli terwijl Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott wordt gebruikt volgens het



aanbevolen schema, moet worden gedacht aan niet-hormonale oorzaken en moeten adequate diagnostische maatregelen worden genomen om kwaadaardigheid of zwangerschap uit te sluiten. Die kunnen een curettage omvatten.

Bij sommige vrouwen kan de dervingsbloeding achterwege blijven tijdens het ringvrije interval. Als de vrouw Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott heeft gebruikt volgens de aanwijzingen van rubriek 4.2 is een zwangerschap onwaarschijnlijk. Als Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott echter niet volgens die aanwijzingen is gebruikt in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven dervingsbloeding of als de dervingsbloeding twee keer uitblijft, dan moet men een zwangerschap uitsluiten voordat Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott verder mag worden gebruikt.

#### BLOOTSTELLING VAN MANNEN AAN ETHINYLOESTRADIOL EN ETONOGESTREL

De mate en mogelijke farmacologische rol van blootstelling van mannelijke partners aan ethinylestradiol en etonogestrel door absorptie via de penis is niet onderzocht.

#### GEBROKEN RINGEN

In erg zeldzame gevallen is er melding gemaakt van het breken van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott tijdens het gebruik (zie rubriek 4.5). Vaginaal letsel geassocieerd met het breken van de ring is gemeld. De vrouw moet het advies krijgen om de gebroken ring te verwijderen en zo snel mogelijk een nieuwe ring in te brengen en daarnaast gedurende de volgende 7 dagen een barrièremethode zoals een condoom te gebruiken. De mogelijkheid van zwangerschap moet worden overwogen en de vrouw moet contact opnemen met haar arts.

#### UITSTOTING

Er is melding gemaakt van uitstoting van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott, bijvoorbeeld als de ring niet juist ingebracht is, bij het verwijderen van een tampon, tijdens seksuele betrekkingen, of in het geval van ernstige of chronische constipatie. Langdurige uitstoting kan leiden tot falen van de contraceptie en/of doorbraakbloedingen. Om de werkzaamheid te garanderen moet de vrouw daarom de raad krijgen om regelmatig te controleren of Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott nog aanwezig is (bijvoorbeeld voor en na seksueel contact).

Als Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott per ongeluk uitgestoten is en **gedurende minder dan 3 uur** uit de vagina geweest is, neemt de contraceptieve werkzaamheid niet af. De vrouw moet de ring afspoelen met koud of lauw (geen warm) water en zo snel mogelijk weer inbrengen, maar uiterlijk binnen 3 uur.

Als Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott **gedurende meer dan 3 uur** uit de vagina geweest is of het vermoeden bestaat dat dat het geval is, dan kan de contraceptieve werkzaamheid verminderd zijn. In dat geval moet het toepasselijke advies worden gevolgd dat gegeven wordt in rubriek 4.2, *'Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina geweest is'*.

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

#### INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN

Opm.: De voorschrijfinformatie van de gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

#### *Invloed van andere geneesmiddelen op Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott*

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

#### Aanpak

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

#### Kortetermijnbehandeling

Vrouwen die met enzyminducerende geneesmiddelen of kruidenproducten worden behandeld, moeten tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode gebruiken naast Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott.

Opm.: Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott mag niet worden gebruikt met een pessarium, een cervixkapje of een vrouwencondoom. De barrièremethode moet worden gebruikt tijdens de hele periode waarin het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel wordt toegediend en gedurende 28 dagen na stopzetting hiervan. Als het concomitante geneesmiddel langer wordt toegediend dan de 3 weken van een ringcyclus, dan moet de volgende ring meteen worden ingebracht, zonder het gebruikelijke ringvrije interval.

#### Langetermijnbehandeling

Bij vrouwen die een langetermijnbehandeling krijgen met werkzame stoffen die leverenzymen induceren, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale methode van contraceptie aanbevolen.

De volgende interacties werden in de literatuur gerapporteerd.

#### *Stoffen die de klaring van gecombineerde hormonale contraceptiva verhogen*

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen of kruidenproducten die microsomale enzymen induceren, met name de cytochroom P450-enzymen (CYP), wat kan leiden tot een verhoogde klaring, verlaagde plasmaconcentraties van geslachtshormonen en verminderde werkzaamheid van gecombineerde hormonale contraceptiva, met inbegrip van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott. Deze producten omvatten fenytoïne, fenobarbital, primidon, bosentan, carbamazepine, rifampicine en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine, sommige hiv-proteaseremmers (bv. ritonavir) en non-nucleoside reverse transcriptase-remmers (bv. efavirenz), en producten die het kruidengeneesmiddel Sint-janskruid bevatten.

### *Stoffen met variabele effecten op de klaring van gecombineerde hormonale contraceptiva*

Wanneer ze gelijktijdig met hormonale contraceptiva worden toegediend, kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers (bv. nelfinavir) en non-nucleoside reverse transcriptase-remmers (bv. nevirapine), en/of combinaties van geneesmiddelen tegen het hepatitis C-virus (bv. boceprevir, telaprevir) de plasmaconcentratie van progestagenen, waaronder etonogestrel, of oestrogenen verhogen of verlagen. Het netto-effect van die veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

### *Stoffen die de klaring van gecombineerde hormonale contraceptiva verlagen*

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is nog onbekend. Gelijktijdige toediening van sterke (bv. ketoconazol, itraconazol, clarithromycine) of matige (bv. fluconazol, diltiazem, erythromycine) CYP3A4-remmers kan de serumconcentraties van oestrogenen of progestagenen, waaronder etonogestrel, verhogen.

Er zijn meldingen geweest van het breken van de ring bij gelijktijdig gebruik van intravaginale middelen, waaronder antimycotica, antibiotica en glijmiddelen (zie rubriek 4.4, 'Gebroken ringen'). Op basis van farmacokinetische gegevens is het onwaarschijnlijk dat vaginaal toegediende antimycotica en spermiciden een invloed zouden hebben op de contraceptieve werkzaamheid en veiligheid van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott.

Hormonale anticonceptiva kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloeden. De plasma- en weefselconcentraties kunnen dan ook stijgen (bv. ciclosporine) of dalen (bv. lamotrigine).

### *Farmacodynamische interacties*

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-Cvirus (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 Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott overschakelen op een alternatieve contraceptiemethode (bv. een contraceptiemiddel met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voor ze met die combinatiebehandeling starten. Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott kan opnieuw worden gestart 2 weken na voltooiing van die combinatiebehandeling.

## LABORATORIUMTESTS

Het gebruik van contraceptieve steroïden kan de resultaten van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden, waaronder biochemische parameters van de lever-, de schildklier-, de bijnier- en de nierfunctie, de plasmaspiegels van transporteiwitten (zoals corticosteroïdbindende globuline en geslachtshormoonbindende globuline), lipiden-/lipoproteïnefracties, parameters van het

koolhydraatmetabolisme en parameters van de stolling en de fibrinolyse. De veranderingen blijven doorgaans binnen de normale laboratoriumwaarden.

## INTERACTIES MET TAMPONS

Uit farmacokinetische gegevens blijkt dat het gebruik van tampons geen effect heeft op de systemische absorptie van de hormonen die worden vrijgegeven door Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott. In zeldzame gevallen kan Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott worden uitgestoten bij het verwijderen van een tampon (zie advies onder '*Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina geweest is*').

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vruchtbaarheid

Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott is geïndiceerd om zwangerschap te voorkomen. Als de vrouw met Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott wil stoppen omdat ze zwanger wil worden, moet ze de raad krijgen om te wachten tot ze haar natuurlijke menstruatie krijgt voor ze probeert om zwanger te worden, omdat dat haar zal helpen om uit te rekenen wanneer de baby verwacht wordt.

### Zwangerschap

Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Als er een zwangerschap optreedt terwijl Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott ter plaatse zit, moet de ring worden verwijderd. Uitgebreide epidemiologische studies brachten geen verhoogd risico van aangeboren afwijkingen aan het licht bij kinderen van vrouwen die COC's innamen voor de zwangerschap, en evenmin werden teratogene effecten waargenomen als er per ongeluk COC's werden ingenomen aan het begin van de zwangerschap.

Een klinische studie bij een klein aantal vrouwen heeft aangetoond dat ondanks de intravaginale toediening, de intra-uteriene concentraties van de contraceptieve steroïden met Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott vergelijkbaar zijn met de waarden die worden gezien bij gebruiksters van COC's (zie rubriek 5.2). Er is geen klinische ervaring met de afloop van zwangerschappen met blootstelling aan Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott.

Er moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling als Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott wordt hervat (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### Borstvoeding

De borstvoeding kan worden beïnvloed door oestrogenen omdat ze de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen wijzigen. Daarom wordt het gebruik van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott doorgaans niet aanbevolen tot de moeder volledig is gestopt met borstvoeding geven. Kleine hoeveelheden van de contraceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen in de moedermelk worden uitgescheiden, maar het is niet aangetoond dat die de gezondheid van het kind negatief beïnvloeden.

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

Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott heeft weinig of geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen in de klinische studies met Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott waren hoofdpijn en vaginale infecties en vaginale afscheiding, telkens gemeld door 5-6% van de vrouwen.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij vrouwen die CHC's gebruiken, werd een verhoogd risico vastgesteld op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische evenementen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie. Die worden meer in detail besproken in rubriek 4.4.

Er zijn ook andere bijwerkingen gerapporteerd bij vrouwen die CHC's gebruiken: die worden meer in detail besproken in rubriek 4.4.

De bijwerkingen die gerapporteerd zijn in klinische studies, observationele studies of tijdens de periode na het in de handel brengen van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott staan vermeld in onderstaande tabel. De geschikteste MedDRA-term om een bepaalde bijwerking te beschrijven wordt vermeld.

Alle bijwerkingen worden opgesomd volgens de systeemorgaanklasse en de frequentie: vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

System/Orgaanklassen	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend <sup>1</sup>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaginale infectie	Cervicitis, cystitis, urineweginfectie		
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie. Verergering van de symptomen van erfelijk en verkregen angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verhoogde eetlust		
Psychische stoornissen	Depressie, verminderd libido	affectlabiliteit, veranderde stemming, stemmingsschommelingen		

Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, migraine	Duizeligheid, hypesthesie		
Oogaandoeningen			Gezichtsstoornis		
Bloedvataandoeningen			Opvliegers	Veneuze tromboembolie Arteriële tromboembolie	
Maag-darmstelselaandoeningen		Buikpijn, misselijkheid	Opzetting van de buik, diarree, braken, constipatie		
Huid-onderhuidaandoeningen	en	Acne	Alopecia, eczeem, pruritus, huiduitslag, urticaria		Chloasma
Skeletspierstelsel-bindweefsel-aandoeningen	en		Rugpijn, spierspasmen, pijn in een extremiteit		
Nier-urine-wegaandoeningen	en		Dysurie, urinaire aandrang-incontinentie, pollakisurie		
Voortplantingsstelsel-borstaandoeningen	en	Gevoelige borsten, jeuk aan de vrouwelijke geslachtsorganen, dysmenorroe, bekkenpijn, vaginale afscheiding	Amenorroe, last in de borsten, vergroting van de borsten, massa in de borst, cervixpoliep, coïtale bloeding, dyspareunie, ectropion van de cervix, fibrocystische borstziekte, menorrhagie, metrorragie, ongemak in de bekken, premenstrueel syndroom, uterus spasme, brandend gevoel in de vagina, vaginale geurtjes, pijn in de vagina, vulvovaginaal ongemak, vulvovaginale droogte	Galactorroe	Aandoeningen van de penis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, prikkelbaarheid, malaise, oedeem, gevoel van vreemd lichaam		Weefselovergroei op de plaats van de vaginale ring
Onderzoeken	Gewichtstoename	Verhoogde bloeddruk		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Ongemak ten gevolge van de vaginaal ring, uitgedreven vaginale ring	Complicatie ten gevolge van de vaginale ring		Vaginaal letsel geassocieerd met het breken van de ring

<sup>1)</sup> Lijst van bijwerkingen gebaseerd op spontane rapportering.

Er is melding gemaakt van hormoonafhankelijke tumoren (bv. levertumoren, borstkanker) in samenhang met het gebruik van CHC's. Voor meer informatie, zie rubriek 4.4.

In zeer zeldzame gevallen is gemeld dat Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott tijdens het gebruik brak (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

### Interacties

Doorbraakbloedingen en/of mislukken van de contraceptie kunnen te wijten zijn aan interacties tussen andere geneesmiddelen (enzyminductoren) en hormonale contraceptiva (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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen gerapporteerd van ernstige schadelijke effecten door een overdosering met hormonale contraceptiva. De symptomen die in dat geval kunnen optreden zijn: misselijkheid, braken en bij jonge meisjes licht vaginaal bloedverlies. Er zijn geen antidota en de verdere behandeling moet symptomatisch zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Andere gynaecologische middelen, intravaginale contraceptiva, vaginale ring met progestageen en oestrogeen, ATC-code: G02BB01.

### Werkingsmechanisme

Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott bevat etonogestrel en ethinylestradiol. Etonogestrel is een van 19-nortestosteron afgeleid progestageen dat zich met hoge affiniteit bindt aan de progesteronreceptoren in de doelorganen. Ethinylestradiol is een oestrogeen dat vaak gebruikt wordt in contraceptiemiddelen. Het contraceptieve effect van een ring met etonogestrel/ethinylestradiol gaat uit van een interactie van verschillende mechanismen. De belangrijkste daarvan is remming van de ovulatie.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn wereldwijd (VS, EU en Brazilië) klinische studies uitgevoerd bij vrouwen tussen 18 en 40 jaar oud. De contraceptieve werkzaamheid bleek minstens vergelijkbaar te zijn met die van gecombineerde orale contraceptiva. Onderstaande tabel geeft de pearlindex weer (aantal zwangerschappen per 100 vrouwjaren gebruik) in klinische studies met een ring met etonogestrel/ethinylestradiol.

<b>Analysemethode</b>	<b>Pearlindex</b>	<b>95% BI</b>	<b>Aantal cycli</b>
<b>ITT (falen van gebruikster + methode)</b>	0,96	0,64 - 1,39	37.977
<b>PP (falen van methode)</b>	0,64	0,35 - 1,07	28.723

Bij gebruik van hoger gedoseerde COC's (0,05 mg ethinylestradiol) vermindert het risico op endometrium- en ovariumkanker. Of dat ook zo is met een lager gedoseerd contraceptivum zoals een ring met etonogestrel/ethinylestradiol, moet nog worden bevestigd.

### **BLOEDINGSPATROON**

In een grote vergelijkende studie met 150/30 µg levonorgestrel/ethinylestradiol orale anticonceptiva (OAC) (n = 512 vs. n = 518) zijn de kenmerken van de vaginale bloeding gedurende 13 cycli geëvalueerd en daaruit bleek dat de frequentie van doorbraakspotting of -bloeding met een ring met etonogestrel/ethinylestradiol laag is (2,0-6,4%). Bovendien trad de vaginale bloeding bij de meeste proefpersonen alleen tijdens het ringvrije interval op (58,8-72,8%).

### **EFFECTEN OP DE BOTDICHTHEID**

De effecten van een ring met etonogestrel/ethinylestradiol (n = 76) op de botdichtheid ('bone mineral density', BMD) bij vrouwen zijn gedurende een periode van twee jaar onderzocht en vergeleken met die van een spiraaltje ('intra-uterine device', IUD) zonder hormonen (n = 31). Er werden geen bijwerkingen op de botmassa waargenomen.

### Pediatrische patiënten



De veiligheid en werkzaamheid van een ring met etonogestrel/ethinylestradiol bij adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### **Etonogestrel**

#### Absorptie

Het etonogestrel dat door een ring met etonogestrel/ethinylestradiol wordt afgegeven, wordt snel geabsorbeerd door de vaginale mucosa. De maximale serumconcentraties van etonogestrel van ongeveer 1.700 pg/ml worden ongeveer 1 week na het inbrengen bereikt. De serumconcentraties vertonen lichte schommelingen en dalen langzaam tot ongeveer 1.600 pg/ml na 1 week, 1.500 pg/ml na 2 weken en 1.400 pg/ml na 3 weken gebruik. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 100%, wat hoger is dan na orale toediening. De concentraties van etonogestrel in de baarmoederhals en de baarmoeder werden gemeten bij een klein aantal vrouwen die een ring met etonogestrel/ethinylestradiol gebruikten, of een oraal contraceptivum dat 0,150 mg desogestrel en 0,020 mg ethinylestradiol bevatte. De waargenomen concentraties waren vergelijkbaar.

#### Distributie

Etonogestrel wordt gebonden aan serumalbumine en aan geslachtshormoonbindend globuline (SHBG). Het ogenschijnlijke distributievolume van etonogestrel is 2,3 l/kg.

#### Biotransformatie

Etonogestrel wordt gemetaboliseerd via de bekende wegen van het steroidmetabolisme. De ogenschijnlijke klaring uit het serum is ongeveer 3,5 l/u. Er werd geen directe interactie waargenomen met het samen toegediende ethinylestradiol.

#### Eliminatie

De serumconcentraties van etonogestrel dalen in twee fasen. De terminale fase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 29 uur. Etonogestrel en zijn metabolieten worden uitgescheiden in een urine-galverhouding van ongeveer 1,7:1. De halfwaardetijd van excretie van metabolieten is ongeveer 6 dagen.

### **Ethinylestradiol**

#### Absorptie

Het ethinylestradiol dat door een ring met etonogestrel/ethinylestradiol wordt afgegeven, wordt snel geabsorbeerd door de vaginale mucosa. De maximale serumconcentraties van ongeveer 35 pg/ml worden 3 dagen na inbrenging bereikt en dalen tot 19 pg/ml na 1 week, 18 pg/ml na 2 weken en 18 pg/ml na 3 weken gebruik. De maandelijkse systemische blootstelling aan

ethinylestradiol ( $AUC_{0-\infty}$ ) met Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott is 10,9 ng.u/ml. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 56%, wat vergelijkbaar is met orale toediening van ethinylestradiol. De concentraties van ethinylestradiol in de baarmoederhals en de baarmoeder werden gemeten bij een klein aantal vrouwen die een ring met etonogestrel/ethinylestradiol gebruikten, of een oraal contraceptivum dat 0,150 mg desogestrel en 0,020 mg ethinylestradiol bevatte. De waargenomen concentraties waren vergelijkbaar.

### Distributie

Ethinylestradiol bindt zich sterk, maar niet specifiek aan serumalbumine. Er werd een ogenschijnlijk distributievolume van ongeveer 15 l/kg gemeten.

### Biotransformatie

Ethinylestradiol wordt vooral gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering, maar daarbij worden een hele reeks gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd. Die zijn aanwezig als vrije metabolieten en als sulfaat- en glucuronideconjugaten. De ogenschijnlijke klaring is ongeveer 35 l/u.

### Eliminatie

De serumconcentraties van ethinylestradiol dalen in twee fasen. De terminale eliminatiefase wordt gekenmerkt door een sterke interindividuele variatie in halfwaardetijd, wat resulteert in een mediane halfwaardetijd van ongeveer 34 uur. Onveranderd ethinylestradiol wordt niet uitgescheiden; de metabolieten van ethinylestradiol worden uitgescheiden in een urine-galverhouding van 1,3:1. De halfwaardetijd van excretie van metabolieten is ongeveer 1,5 dagen.

### Speciale populaties

#### *Pediatrische patiënten*

De farmacokinetiek van een ring met etonogestrel/ethinylestradiol bij gezonde, postmenarchale vrouwelijke adolescenten jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld.

#### *Effect van nierinsufficiëntie*

Er zijn geen studies uitgevoerd naar het effect van nierziekte op de farmacokinetiek van een ring met etonogestrel/ethinylestradiol.

#### *Effect op leverinsufficiëntie*

Er zijn geen studies uitgevoerd naar het effect van leverziekte op de farmacokinetiek van Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott. Het zou echter kunnen dat steroïdhormonen slecht worden gemetaboliseerd bij vrouwen met een verminderde leverfunctie.

#### *Etnische groepen*

Er zijn geen formele studies uitgevoerd naar de farmacokinetiek in etnische groepen.

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

Niet-klinische gegevens met ethinylestradiol en etonogestrel duiden niet op een speciaal risico voor mensen, behalve degene die al bekend zijn voor de mens. Die gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

#### Environmental Risk Assessment (ERA)

Studies om het omgevingsrisico te bepalen hebben uitgewezen dat 17 $\alpha$ -ethinylestradiol en etonogestrel een risico kunnen vormen voor organismen in het oppervlaktewater (zie rubriek 6.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Ethyleenvinylacetaatcopolymeer, 28% vinylacetaat;  
Ethyleenvinylacetaatcopolymeer, 9% vinylacetaat;  
magnesiumstearaat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

36 maanden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Zakje met een Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott. Het zakje bestaat uit aluminiumfolie met een binnenlaag van lineair lagedichtheidspolyethyleen (LLDPE) en een buitenlaag van polyethyleentereftalaat (PET). Afhankelijk van het land, het is al dan niet hersluitbaar. Het zakje zit in een kartonnen doosje, samen met de patiëntenbijsluiter. Elke doos bevat 1, 3 of 6 ringen. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Zie rubriek 4.2.

Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott moet voor de uiterste gebruiksdatum ingebracht worden. Na verwijdering moet Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott weer in het zakje worden gestoken en verwijderd met het gewone huishoudelijke afval op een manier waarbij accidenteel contact met anderen vermeden wordt. Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor de omgeving (zie rubriek 5.3). Etonogestrel/Ethinylestradiol Abbott mag niet door het toilet worden gespoeld. Alle ongebruikte (vervallen) ringen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Abbott Healthcare Products B.V.  
C.J. van Houtenlaan, 36  
1381CP Weesp  
Nederland

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

RVG 124827

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 oktober 2019  
Datum van laatste verlenging: 20 juni 2023

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

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 13 januari 2023