

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed 2,5 mg/1,5 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke wit tot gebroken witte werkzame tablet bevat 2,5 mg nomegestrolacetaat en 1,5 mg estradiol (als hemihydraat).

Elke groene placebotablet bevat geen werkzame stoffen.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke witte werkzame tablet bevat 53 mg lactose (als monohydraat).

Elke groene placebotablet bevat 84 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

#### Werkzame tablet

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met schuine rand en met 'M' aan een zijde en 'NE' aan de andere zijde gecodeerd; ongeveer 5,5 mm diameter.

#### Placebo

Gevlekt groene, ronde, biconvexe, niet-omhulde tablet met aan een zijde 'I' gecodeerd en effen aan de andere zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Er dient dagelijks één tablet te worden ingenomen gedurende 28 opeenvolgende dagen. Elke verpakking begint met 24 witte werkzame tabletten, gevolgd door 4 groene placebotabletten. Er wordt met een volgende verpakking begonnen direct nadat de voorgaande verpakking is opgebruikt, zonder de dagelijkse tabletinname te onderbreken en ongeacht of er een onttrekkingsbloeding is opgetreden of niet. Een onttrekkingsbloeding begint meestal op de tweede tot derde dag na inname van de laatste witte tablet. Het kan voorkomen dat de onttrekkingsbloeding nog niet gestopt is voordat met de volgende verpakking gestart wordt. Zie 'Cyccluscontrole' in rubriek 4.4.

##### Speciale populaties

*Nierfunctiestoornis*

Hoewel er geen gegevens zijn over gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis, zal een dergelijke stoornis waarschijnlijk geen invloed hebben op de eliminatie van nomegestrolacetaat en estradiol.

#### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen klinisch onderzoek verricht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Omdat het metabolisme van steroïdhormonen bij patiënten met een ernstige leveraandoening verminderd kan zijn, wordt gebruik van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed bij deze vrouwen niet aanbevolen zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn (zie rubriek 4.3).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij adolescenten jonger dan 18 jaar. Er is geen relevant gebruik van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed bij kinderen en premenarchale adolescenten.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

#### Hoe wordt Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed ingenomen

De tabletten dienen elke dag rond dezelfde tijd te worden ingenomen. Dit kan met of zonder voedsel, dus onafhankelijk van de maaltijd. Tabletten moeten zo nodig met wat vloeistof worden ingenomen en in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. Stickers waarop de dagen van de week zijn aangegeven worden meegeleverd. De vrouw moet de sticker die begint met de dag waarop zij start met de tabletinname op de blisterverpakking plakken.

#### Hoe beginnen met Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed

*Geen voorafgaand gebruik van hormonale anticonceptiva (in de afgelopen maand)*

Inname van de tabletten moet worden gestart op dag 1 van de menstruatiecyclus van de vrouw (d.w.z. de eerste dag van haar menstruatie). Wanneer dit wordt gedaan, zijn geen extra anticonceptiemaatregelen noodzakelijk.

#### *Overschakeling van een ander CHC (gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC), vaginale ring of transdermale pleister)*

De vrouw moet bij voorkeur starten met Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed op de dag na de inname van de laatste werkzame tablet (de laatste tablet met werkzame bestanddelen) van het voorgaande combinatie-OAC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode of placeboperiode van het voorgaande combinatie-OAC. Als de vrouw een vaginale ring of transdermale pleister heeft gebruikt, moet zij bij voorkeur starten met Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed op de dag van verwijdering, maar uiterlijk op de dag dat u de volgende ring of pleister zou plaatsen.

#### *Overschakeling van een progestageenmethode (minipil, implantaat, prikpil) of van een hormoonafgevend intra-uterien systeem (IUS)*

De vrouw mag op elke willekeurige dag overschakelen van de minipil. Zij moet dan de daaropvolgende dag met Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed starten. Een implantaat of IUS kan op elke willekeurige dag worden verwijderd. De vrouw moet in dat geval op de dag van verwijdering met Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed starten. Bij overschakeling van een injectiepreparaat moet met Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed worden gestart op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven. In al deze gevallen moet de vrouw worden geadviseerd om daarnaast nog een barrièremethode toe te passen totdat zij 7 dagen zonder onderbreking een witte werkzame tablet heeft ingenomen.

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

De vrouw mag direct starten met de tablet inname. Wanneer dit wordt gedaan, zijn geen extra anticonceptiemaatregelen noodzakelijk.

#### *Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester*

De vrouw moet worden geadviseerd om 21 tot 28 dagen na de bevalling of abortus in het tweede trimester te starten met de tablet inname. Start zij later, dan moet de vrouw worden geadviseerd om daarnaast nog een barrièremethode toe te passen totdat zij 7 dagen zonder onderbreking een witte werkzame tablet heeft

ingenomen. Als de vrouw echter al geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat daadwerkelijk met het gecombineerde orale anticonceptivum begonnen wordt of moet de eerstvolgende menstruatie worden afgewacht  
Zie rubriek 4.6 voor vrouwen die borstvoeding geven

#### Wat te doen na het vergeten van tabletten

Het volgende advies geldt alleen als er witte werkzame tabletten vergeten zijn:

Als de vrouw een werkzame tablet minder dan 24 uur te laat inneemt, is de anticonceptieve bescherming niet verminderd. De vrouw dient de tablet in te nemen zodra zij eraan denkt en de daaropvolgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip in te nemen.

Als de vrouw een werkzame tablet 24 uur of meer te laat inneemt, kan de anticonceptieve bescherming verminderd zijn.

In geval van vergeten tabletten kunnen de onderstaande twee basisregels als richtlijn dienen:

- De witte werkzame tabletten moeten 7 dagen ononderbroken worden ingenomen om de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as adequaat te onderdrukken.
- Hoe meer witte werkzame tabletten vergeten zijn en hoe dichter deze bij de 4 groene placebotabletten liggen, hoe hoger het risico op een zwangerschap.

#### *Dag 1-7*

De vrouw moet de laatste vergeten witte tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens neemt ze de tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in. Bovendien moet zij een barrièremethode, zoals een condoom, toepassen totdat zij 7 dagen zonder onderbreking een witte tablet heeft ingenomen. Als zij in de voorgaande 7 dagen geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap.

#### *Dag 8-17*

De vrouw moet de laatste vergeten witte tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens neemt ze de tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in. Mits de vrouw haar tabletten op de correcte manier heeft ingenomen in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste vergeten tablet, is het niet nodig om een aanvullende anticonceptiemethode toe te passen. Echter, als zij meer dan 1 tablet vergeten heeft, moet de vrouw geadviseerd worden een aanvullende anticonceptiemethode toe te passen totdat zij 7 dagen zonder onderbreking een witte tablet heeft ingenomen.

#### *Dag 18-24*

Het risico op verminderde betrouwbaarheid is hoger vanwege het aanstaande groene placebotabletinterval. Door echter het tabletinnameschema aan te passen, kan nog worden voorkomen dat de anticonceptieve betrouwbaarheid afneemt. Door een van de twee volgende opties aan te houden is het daarom niet nodig om een aanvullende anticonceptiemethode toe te passen, op voorwaarde dat de vrouw alle tabletten op de correcte manier heeft ingenomen in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste vergeten tablet. Als dit niet het geval is, moet zij zich houden aan de eerste van deze twee opties en moet zij bovendien een aanvullende anticonceptiemethode toepassen gedurende de volgende 7 dagen.

1. De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens neemt ze de tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in totdat de werkzame tabletten opgebruikt zijn. De 4 placebotabletten uit de laatste rij dienen weggegooid te worden. Er moet meteen begonnen worden met de volgende blisterverpakking. Het is onwaarschijnlijk dat de vrouw een onttrekkingsbloeding zal hebben totdat alle werkzame tabletten van de tweede verpakking opgebruikt zijn, maar in de periode dat zij de tabletten inneemt, kunnen zich spotting of doorbraakbloedingen voordoen.
2. De vrouw kan ook geadviseerd worden om te stoppen met het innemen van de werkzame tabletten van de huidige blisterverpakking. Zij moet dan placebotabletten uit de laatste rij innemen gedurende maximaal 3 dagen zodat het totale aantal placebotabletten plus vergeten witte werkzame tabletten niet meer is dan 4, om vervolgens door te gaan met de volgende blisterverpakking.

Als de vrouw is vergeten tabletten in te nemen en vervolgens geen onttrekkingsbloeding heeft in de dagen dat zij de groene placebotabletten inneemt, moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap.

Let op: als de vrouw niet zeker is over het aantal of de kleur van de vergeten tabletten en welk advies op te volgen, moet een barrièremethode toegepast worden totdat zij 7 dagen zonder onderbreking een witte werkzame tablet heeft ingenomen.

Het volgende advies geldt alleen als er groene placebotabletten vergeten zijn:

De anticonceptieve bescherming is niet verminderd. De vergeten groene tabletten van de laatste (vierde) rij van de blisterverpakking kunnen buiten beschouwing worden gelaten. De vergeten tabletten dienen echter weggegooid te worden om te voorkomen dat de placeboperiode onbedoeld wordt verlengd.

#### Advies in geval van gastro-intestinale klachten

In geval van ernstige gastro-intestinale klachten (bijv. braken of diarree) kan de absorptie van de werkzame bestanddelen onvolledig zijn en dienen extra anticonceptiemaatregelen getroffen te worden. Als de vrouw binnen 3 tot 4 uur na inname van een witte tablet braakt, moet de tablet als gemist worden beschouwd en moet een nieuwe tablet zo snel mogelijk worden ingenomen. Indien mogelijk moet de nieuwe tablet binnen 24 uur na het gebruikelijke tijdstip ingenomen worden. De volgende tablet moet dan weer genomen worden op het gebruikelijke tijdstip. Als er 24 uur of meer zijn verstreken na het innemen van de laatste tablet, geldt het advies met betrekking tot vergeten tabletten in rubriek 4.2 'Wat te doen na het vergeten van tabletten'. Als de vrouw haar gebruikelijke tabletinnameschema niet wil veranderen, moet zij de extra witte tablet(ten) uit een andere verpakking nemen.

#### Een onttrekkingsbloeding verschuiven of uitstellen

Om een onttrekkingsbloeding uit te stellen dient de vrouw met een nieuwe blisterverpakking van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed door te gaan zonder de groene placebotabletten uit de huidige verpakking in te nemen. Desgewenst kan de tabletinname worden verlengd tot de laatste witte werkzame tablet in de tweede verpakking. Vervolgens wordt de reguliere inname van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed hervat nadat de groene placebotabletten uit de tweede verpakking zijn ingenomen. Tijdens de verlenging kunnen doorbraakbloedingen of spotting optreden.

Als de vrouw haar onttrekkingsbloeding wil verplaatsen naar een andere dag van de week dan zij gewend is met haar huidige schema, kan haar geadviseerd worden om de eerstvolgende periode dat zij de groene placebotablet inneemt met maximaal 4 dagen in te korten. Hoe korter het interval, hoe groter de kans dat de onttrekkingsbloeding uitblijft en dat gedurende de daaropvolgende verpakking doorbraakbloedingen en spotting zullen optreden (net als bij het uitstellen van een onttrekkingsbloeding).

### **4.3 Contra-indicaties**

CHC's mogen niet worden gebruikt bij een van de volgende aandoeningen. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed, dan moet het gebruik van dit geneesmiddel direct worden gestaakt.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
  - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (op anticoagulantia) of voorgeschiedenis van VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie).
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, zoals geactiveerd proteïne C (APC)-resistentie (waaronder Factor V-Leiden), antitrombine III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie.
  - Ingrijpende chirurgie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4).
  - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4).
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
  - Arteriële trombo-embolie – bestaande ATE, voorgeschiedenis van ATE (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris).
  - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, voorgeschiedenis van beroerte of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack [TIA]).
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, zoals hyperhomocysteinemie en antifosfolipide-antilichamen (anticardioliopine-antilichamen, lupus anticoagulans).
  - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen.

- Een hoog risico op arteriële trombo-embolie door meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor zoals:
  - diabetes mellitus met vasculaire symptomen;
  - ernstige hypertensie;
  - ernstige dislipoproteïnemie.
- Bestaande of eerder doorgemaakte pancreatitis, indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie.
- Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening, zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Bestaande levertumoren of een voorgeschiedenis hiervan (goed- of kwaadaardig).
- Bekende of vermoede geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijv. van de geslachtsorganen of de borsten).
- Meningeom of voorgeschiedenis van meningeom.
- Niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Waarschuwingen

Indien er sprake is van een van de hierna vermelde aandoeningen of risicofactoren, moet met de vrouw worden besproken of Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed voor haar geschikt is.

Indien een van deze aandoeningen of risicofactoren verergert of voor het eerst optreedt, moet de vrouw het advies krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed moet worden gestaakt.

Alle onderstaande gegevens zijn gebaseerd op epidemiologische gegevens verkregen met gecombineerde hormonale anticonceptiva die ethinylestradiol bevatten en zijn van toepassing op Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed.

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

- Het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie, vergeleken met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten geven het laagste risico op VTE. Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed heeft mogelijk een risico op VTE dat in hetzelfde bereik ligt als is waargenomen bij gecombineerde hormonale anticonceptiva die levonorgestrel bevatten. De beslissing om een product te gebruiken anders dan een waarvan bekend is dat deze het laagste risico op VTE heeft, mag uitsluitend worden genomen na een gesprek met de vrouw om er zeker van te zijn dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met gecombineerde hormonale anticonceptiva, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden, en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is als een gecombineerd hormonaal anticonceptivum herstart wordt na een onderbreking van het gebruik van 4 weken of langer.**
- Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen over een periode van één jaar ongeveer 2 op de 10.000 vrouwen een VTE ontwikkelen. Bij een individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie onder).
- Uit epidemiologisch onderzoek bij vrouwen die CHC met lage dosis (< 50 microgram ethinylestradiol) gebruiken, blijkt dat van de 10.000 vrouwen er tussen 6 en 12 over de periode van één jaar een VTE zullen ontwikkelen.
- Geschat wordt dat van de 10.000 vrouwen die een gecombineerd hormonaal anticonceptivum met levonorgestrel gebruiken, er ongeveer 6<sup>1</sup> over de periode van één jaar een VTE zullen ontwikkelen.
- Het aantal VTE's per jaar bij gecombineerde hormonale anticonceptiva met lage dosis is lager dan het aantal dat verwacht wordt bij vrouwen tijdens zwangerschap of in de postpartumperiode.
- In 1-2 % van de gevallen kan VTE een fatale afloop hebben.
- In extreem zelden voorkomende gevallen is bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum melding gemaakt van trombose in andere bloedvaten, zoals aderen en slagaderen in de lever, het mesenterium, de nieren of de retina.

<sup>1</sup> Middenpunt van bereik van 5-7 per 10.000 WY, op basis van een relatief risico voor CHC's met levonorgestrel versus geen gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

### **Risicofactoren voor VTE**

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van gecombineerde hormonale anticonceptiva kan aanzienlijk verhoogd zijn bij een vrouw met extra risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie tabel).

Nomegestrolace is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft die haar een hoger risico geven op veneuze trombose (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de toename van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval moet haar totale risico op VTE worden overwogen. Als de balans tussen voordelen en risico's negatief wordt geacht, mag geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

**Tabel: Risicofactoren voor VTE**

| <b>Risicofactor</b>   | <b>Toelichting</b>   |
|---|--|
| Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m <sup>2</sup> ).   | Risico neemt met hogere BMI aanzienlijk toe.<br><br>Vooral belangrijk om te overwegen als er ook andere risicofactoren zijn.   |
| Langdurige immobilisatie, ingrijpende chirurgie, elke operatie aan de benen of het bekken, neurochirurgie, of ernstig trauma.<br><br>NB: Tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur vliegen kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren. | In deze situaties is het aan te raden om gebruik van de pil te staken (in geval van electieve chirurgie minimaal vier weken van tevoren) en niet eerder te herstarten dan twee weken na volledige remobilisatie. Een andere methode van anticonceptie moet worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen.<br><br>Antitrombosebehandeling moet worden overwogen als Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed niet van tevoren is gestopt. |
| Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie bij een broer, zus of ouder, vooral op relatief jonge leeftijd, bijv. voor het 50e levensjaar).   | Als een erfelijke predispositie wordt vermoed, moet de vrouw worden verwezen naar een specialist voor advies voordat besloten wordt over gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.   |
| Andere medische aandoeningen die verband houden met VTE.  | Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte)   |
| Toenemende leeftijd.  | Vooral boven de 35 jaar.   |

- Er bestaat geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.
- Er moet rekening worden gehouden met het hogere risico op trombo-embolie tijdens zwangerschap, en vooral tijdens de 6-weekse periode van het puerperium (zie rubriek 4.6 voor informatie over 'Zwangerschap en borstvoeding').

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

Als er zich symptomen aandienen, moeten vrouwen het advies krijgen om spoedeisende medische hulp in te roepen en de zorgverlener te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

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

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

Symptomen van longembolie kunnen zijn:

- plotseling optreden van onverklaarde kortademigheid of snel ademen;

- plotseling hoesten wat gepaard kan gaan met hemoptyse;
- scherpe pijn op de borst;
- ernstig licht gevoel in het hoofd of ernstige duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (zoals ‘kortademigheid’, ‘hoesten’) zijn niet-specifiek en kunnen verkeerd worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (zoals luchtweginfecties). Andere verschijnselen van vasculaire occlusie kunnen zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

Als de occlusie in het oog optreedt, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien dat kan voortschrijden tot verlies van gezichtsvermogen. Soms kan het verlies van gezichtsvermogen bijna direct optreden.

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

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva in verband gebracht met een hoger risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA, beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een fatale afloop hebben.

### **Risicofactoren voor ATE**

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum neemt toe bij een vrouw met risicofactoren (zie tabel). Nomegestrol/Estradiol Xiromed is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft die haar een hoog risico geven op arteriële trombose (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de toename van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval moet rekening worden gehouden met haar totale risico. Als de balans tussen voordelen en risico’s negatief wordt geacht, mag geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum 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 niet te roken als ze een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen boven de 35 die blijven roken moeten sterk geadviseerd worden een andere methode van anticonceptie te gebruiken. |
| Hypertensie  |  |
| Obesitas (body mass index boven 30 kg/m <sup>2</sup> )   | Het risico neemt met hogere BMI aanzienlijk toe.<br><br>Vooraf belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren.  |
| Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie bij een broer, zus of ouder, vooral op relatief jonge leeftijd, bijv. voor het 50 <sup>e</sup> levensjaar) | Als een erfelijke predispositie wordt vermoed, moet de vrouw worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat wordt besloten over gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.   |
| Migraine   | Een toename in frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (wat prodromaal voor een cerebrovasculair voorval kan zijn) kan reden zijn om direct te stoppen.                          |
| Andere medische aandoeningen die verband houden met vasculaire voorvallen  | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartkleplijden en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus  |

### **Symptomen van ATE**

Als er zich symptomen aandienen, moet de vrouw het advies krijgen met spoed medische hulp in te roepen en de zorgverlener te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident:

- plotselinge gevoelloosheid of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotseling moeilijk lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of verminderde coördinatie;
- plotselinge verwardheid, problemen met spreken of begrijpen;
- plotseling moeilijk zien met één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- bewustzijnsverlies of flauwvallen met of zonder toevallen.

Tijdelijke symptomen doen vermoeden dat het voorval een transient ischaemic attack (TIA) is.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):

- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of 'vol' gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, gevoel van indigestie of verstikking;
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

### Tumoren

- Sommige epidemiologische studies hebben een verhoogd risico op baarmoederhalskanker aangetoond bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva (combinatie-OAC's) langdurig gebruikt hebben (> 5 jaar). Het is echter nog onzeker in hoeverre deze bevinding kan worden toegeschreven aan het verstoring effect van seksueel gedrag en andere factoren zoals het humaan papillomavirus (HPV). Er zijn geen epidemiologische gegevens over het risico van baarmoederhalskanker bij gebruiksters van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed.
- Met het gebruik van de hoger gedoseerde gecombineerde orale anticonceptiva (50 microgram ethinylestradiol) is het risico op endometrium- en ovariumkanker verminderd. Of dit tevens geldt voor gecombineerde orale anticonceptiva die 17 $\beta$ -estradiol bevatten, moet nog bevestigd worden.
- Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft aangetoond dat bij vrouwen die een gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC) gebruiken, een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) bestaat dat bij hen borstkanker gediagnosticeerd wordt. Dit bovenmatige risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na staking van het gebruik van het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra aantal diagnoses van borstkanker bij actuele en recente gebruiksters van een combinatie-OAC klein ten opzichte van het algehele risico op borstkanker. In de regel bevinden de gevallen van borstkanker die worden gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium dan de gevallen van kanker bij vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt. Het waargenomen patroon van risicotoenname zou het gevolg kunnen zijn van een vroegtijdigere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een combinatie-OAC, de biologische effecten van gecombineerde orale anticonceptiva of van een combinatie van beide.
- In zeldzame gevallen is bij gebruiksters van een gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC) melding gemaakt van goedaardige levertumoren en in nog zeldzamere gevallen van kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet daarom in de differentiaaldiagnose worden opgenomen als bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken sprake is van hevige pijn in de bovenbuik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een intra-abdominale bloeding.

### Meningeoom

Het optreden van meningeomen (enkelvoudig en meervoudig) is gemeld bij het gebruik van nomegestrolacetaat, vooral bij hoge doses en langdurig gebruik (verscheidene jaren). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van meningeomen in overeenstemming met de klinische praktijk. Als bij een patiënt een meningeoom wordt gediagnosticeerd, moet elke nomegestrolacetaatbevattende behandeling uit voorzorg worden stopgezet. Er zijn aanwijzingen dat het risico op meningeomen kan afnemen na het staken van de behandeling met nomegestrolacetaat.

### Hepatitis C



- Tijdens klinische studies met de hepatitis C-virus (HCV)-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir kwamen ALAT-verhogingen tot meer dan 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden ook bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals estradiol, hadden een ALAT-verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook de therapie met glecaprevir/pibrentasvir. Zie rubriek 4.5.

#### Overige aandoeningen

- Bij vrouwen met hypertriglyceridemie of een positieve familieanamnese voor hypertriglyceridemie kan bij gebruik van een gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC) een verhoogd risico op pancreatitis bestaan.
- Hoewel bij veel vrouwen die een gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC) gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk zijn gemeld, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Er is geen verband vastgesteld tussen het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva en klinische hypertensie. Indien zich echter tijdens het gebruik van een combinatie-OAC een aanhoudende, klinisch relevante hypertensie ontwikkelt, dient de arts voorzichtigheidshalve de inname van de tabletten te laten staken en de verhoogde bloeddruk te behandelen. Indien dit passend wordt geacht, mag het gebruik van het combinatie-OAC worden hervat als met een bloeddrukverlagende behandeling normale bloeddrukwaarden bereikt kunnen worden.
- Van de volgende aandoeningen is gemeld dat deze kunnen optreden of verslechteren tijdens zowel de zwangerschap als het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva, maar er is geen eenduidig bewijs dat er een verband bestaat met het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva: geelzucht en/of pruritus in verband met cholestase; de vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematoses; hemolytisch-uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; gehoorverlies in verband met otosclerose.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Bij acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het noodzakelijk zijn het gebruik van het gecombineerde orale anticonceptivum te staken totdat de leverwaarden genormaliseerd zijn. Staking van het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva is noodzakelijk wanneer cholestatische icterus recidiveert nadat deze klacht zich voor het eerst heeft voorgedaan tijdens de zwangerschap of eerder gebruik van geslachtshormonen.
- Hoewel gecombineerde orale anticonceptiva een effect op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie kunnen hebben, is er geen bewijs voor de noodzaak om het behandelingsregime te wijzigen bij diabetespatiënten die laaggedoseerde gecombineerde orale anticonceptiva gebruiken (die < 0,05 mg ethinylestradiol bevatten). Diabetespatiënten die een combinatie-OAC gebruiken, moeten echter met name in de eerste gebruiksmaanden onder zorgvuldige controle blijven.
- De ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en verergering van depressie zijn in verband gebracht met het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva.
- Chloasma kan een enkele maal optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling te vermijden zolang zij een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken.
- Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

#### Medisch onderzoek/consult

Voorafgaand aan het instellen of opnieuw starten van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en een lichamelijk onderzoek moet worden verricht op geleide van

contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw te wijzen op de informatie over veneuze en arteriële trombose, inclusief het risico van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed in vergelijking met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in geval van vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter zorgvuldig te lezen en gegeven adviezen op te volgen. De frequentie en aard van onderzoek moeten worden gebaseerd op de vastgestelde praktijkrichtlijnen en worden aangepast op de individuele vrouw.

Vrouwen moeten erop worden gewezen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-infecties (die acquired immunodeficiency syndrome [aids] kunnen veroorzaken) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

#### Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van gecombineerde orale anticonceptiva kan verminderd zijn in geval van bijvoorbeeld vergeten tabletten (zie rubriek 4.2), gastro-intestinale klachten tijdens de inname van werkzame tabletten (zie rubriek 4.2) of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van nomegestrolacetaat en/of estradiol verlagen (zie rubriek 4.5).

#### Cycluscontrole

Bij alle gecombineerde orale anticonceptiva kan zich onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloedingen) voordoen, met name tijdens de eerste gebruiksmaanden. Daarom is beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer 3 cycli. Het percentage vrouwen dat Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed gebruikte en na deze aanpassingsperiode tussen de cycli bloedingen kreeg, bedroeg 15-20 %.

Als het onregelmatige bloedverlies aanhoudt of optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet rekening gehouden worden met niet-hormonale oorzaken en zijn passende diagnostische maatregelen geïndiceerd om maligniteit of zwangerschap uit te sluiten. Curettage kan eveneens hieronder vallen.

De duur van de onttrekkingsbloeding bij vrouwen die Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed gebruiken is gemiddeld 3-4 dagen. Bij gebruiksters van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed kan de onttrekkingsbloeding uitblijven hoewel zij niet zwanger zijn. In klinische studies, varieerde het uitblijven van de onttrekkingsbloeding gedurende cycli 1-12 van 18 tot 32 %. In dergelijke gevallen stond het uitblijven van de onttrekkingsbloeding niet in verband met een hogere incidentie van doorbraakbloeding/spotting in de daaropvolgende cycli. Bij 4,6 % van de vrouwen bleef de onttrekkingsbloeding uit tijdens de eerste drie gebruikscycli. Bij deze subgroep was er een hoge incidentie van uitblijven van de onttrekkingsbloeding in latere gebruikscycli, voorkomend bij 76 % tot 87 % van de vrouwen. De onttrekkingsbloeding bleef uit bij 28 % van de vrouwen tijdens ten minste een van de cycli 2, 3 en 4. Dit werd geassocieerd met een hogere incidentie van uitblijven van de onttrekkingsbloeding in latere gebruikscycli, variërend van 51 % tot 62 %.

Als de onttrekkingsbloeding uitblijft, en de vrouw Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed heeft ingenomen volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2, is het onwaarschijnlijk dat zij zwanger is. Als Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed echter niet volgens de aanwijzingen is ingenomen of als er twee onttrekkingsbloedingen na elkaar uitblijven, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed wordt hervat.

#### Pediatrische patiënten

Het is niet bekend of de hoeveelheid estradiol in Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed voldoende is om een adequate estradiolspiegel te handhaven bij adolescenten, met name voor de opbouw van botmassa (zie rubriek 5.2).

#### Laboratoriumonderzoeken

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslagen van bepaalde laboratoriumonderzoeken, waaronder biochemische lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, plasmaconcentraties van (drager)eiwitten, bijv. corticosteroidbindend globuline en lipiden-

/lipoproteïnefracties, en parameters van de koolhydraatstofwisseling, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik.

### Hulpstoffen

Patiënten met erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘kaliumvrij’ is.

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

### Interacties

Opmerking: raadpleeg de productinformatie van geneesmiddelen die gelijktijdig gebruikt worden om mogelijke interacties te identificeren.

### De invloed van andere geneesmiddelen op Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed

Interacties tussen orale anticonceptiva en enzyminducerende geneesmiddelen kunnen doorbraakbloedingen en/of anticonceptiefalen tot gevolg hebben.

Levermetabolisme: interacties kunnen voorkomen met stoffen die CYP450-enzymen induceren, dit leidt tot verlaagde concentraties geslachtshormonen en verminderde effectiviteit van gecombineerde orale anticonceptiva, waaronder Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed. Deze stoffen komen voornamelijk voor in anticonvulsiva (bijv. carbamazepine, topiramaat, fenytoïne, fenobarbital, primidon, oxcarbazepine, felbamaat); anti-infectieuze middelen (bijv. rifampicine, rifabutine, griseofulvine); sint-janskruid; bosentan en hiv- of hepatitis C (HCV)proteaseremmers (bijv. ritonavir, boceprevir, telaprevir) en NNRTI's (bijv. efavirenz).

Na een aantal dagen behandeling kan enzyminductie voorkomen. Maximale enzyminductie wordt over het algemeen waargenomen binnen een aantal weken. Enzyminductie kan tot ongeveer 28 dagen na het stoppen van de behandeling aanhouden.

Een barrièremethode dient ook toegepast te worden tijdens het gelijktijdig gebruik met een enzyminductor en gedurende 28 dagen daarna. In geval van langdurig gebruik van deze leverenzym-inducerende stoffen dient een andere anticonceptiemethode overwogen te worden.

Als gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen doorgaat tot na het einde van de actieve tabletten van de in gebruik zijnde blisterverpakking moet direct worden gestart met de volgende blisterverpakking zonder het gebruikelijke placebo-tabletinterval.

Gelijktijdige toediening met sterke (bijv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine) of matige (bijv. fluconazol, diltiazem, erytromycine) CYP3A4-remmers kan serumconcentraties van oestrogenen of progestagenen verhogen.

Er zijn geen geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd met Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed, maar er zijn twee studies verricht met respectievelijk rifampicine en ketoconazol en een hoger gedoseerde combinatie van nomegestrolacetaat en estradiol (nomegestrolacetaat 3,75 mg + 1,5 mg estradiol) bij postmenopauzale vrouwen.

Gelijktijdig gebruik van rifampicine vermindert de AUC<sub>0-∞</sub> van nomegestrolacetaat met 95 % en verhoogt de AUC<sub>0-tlast</sub> van estradiol met 25 %. Gelijktijdig gebruik van ketoconazol (eenmalige dosis van 200 mg) verandert het estradiolmetabolisme niet terwijl verhogingen in de piekconcentratie (85 %) en AUC<sub>0-∞</sub> (115 %) van nomegestrolacetaat werden waargenomen, die niet klinisch relevant waren. Soortgelijke conclusies worden verwacht bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen.

### De invloed van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed op andere geneesmiddelen

Anticonceptiva die ethinylestradiol bevatten kunnen de concentratie lamotrigine met ongeveer 50 % verlagen. Een vrouw die goed ingesteld is op lamotrigine moet in de gaten worden gehouden, met name bij de introductie van een gecombineerd anticonceptivum, zelfs met estradiol.

### Overige interacties

Tijdens klinische studies met de HCV-combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir kwamen ALAT-verhogingen tot meer dan 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Vrouwen die oestrogenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, zoals estradiol, hadden een ALAT-verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Echter, door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir en ook de therapie met glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.4).

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

##### Zwangerschap

Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Indien een zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed, moet de vrouw stoppen met de inname. Uit de meeste epidemiologische onderzoeken is echter gebleken dat er geen verhoogd risico bestaat op aangeboren afwijkingen bij pasgeborenen van moeders die voor de zwangerschap een gecombineerd oraal anticonceptivum met ethinylestradiol hadden gebruikt. Evenmin was er sprake 14 van teratogene effecten door onbedoelde inname van gecombineerde orale anticonceptiva die ethinylestradiol bevatten tijdens de vroege zwangerschap.

Klinische gegevens op basis van een beperkt aantal blootstellingen tijdens de zwangerschap duiden niet op een schadelijk effect van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed op de foetus of pasgeborene.

In dieronderzoek is met de combinatie nomegestrolacetaat/estradiol reproductietoxiciteit waargenomen (zie preklinische veiligheidsgegevens in rubriek 5.3). Bij het herstarten van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op VTE tijdens de postpartumperiode (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

##### Borstvoeding

Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of metaboliëten ervan kunnen in de moedermelk worden uitgescheiden, maar er is geen bewijs dat dit een nadelige invloed heeft op de gezondheid van de zuigeling.

De borstvoeding kan worden beïnvloed door gecombineerde orale anticonceptiva omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en een effect kunnen hebben op de samenstelling. Daarom wordt het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt; voor vrouwen die borstvoeding willen geven moet een alternatieve anticonceptiemethode worden voorgesteld.

##### Vruchtbaarheid

Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed is geïndiceerd voor het voorkomen van zwangerschap. Voor informatie over het terugkeren van vruchtbaarheid, zie rubriek 5.1.

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

Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

De veiligheid van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed is beoordeeld op basis van zes multicentrische klinische onderzoeken met een duur van maximaal één jaar. In totaal namen 3434 vrouwen in de leeftijd van 18-50 jaar deel en werden 33.828 cycli doorlopen.

De vaakst gemelde bijwerkingen in deze klinische onderzoeken waren acne (15,4%) en onttrekkingsbloeding onregelmatig (9,8%).

Een verhoogd risico op veneuze en arteriële trombo-embolie, als veroorzakers van ernstige ongewenste voorvallen, is waargenomen bij het gebruik van CHC's (zie rubriek 4.4)

*Tabel met bijwerkingen*

In de onderstaande tabel staan mogelijk gerelateerde bijwerkingen vermeld die in klinisch onderzoek of tijdens postmarketinggebruik zijn gerapporteerd met Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed.

De bijwerkingen staan vermeld volgens het MedDRA-systeem/orgaanklasse en zijn als volgt naar frequentie gerangschikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ) en zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ).

**Tabel: lijst met bijwerkingen**

| Systeem/orgaanklasse                                   | Bijwerkingen volgens de MedDRA-terminologie <sup>1</sup> |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  | Zeer vaak  | Vaak   | Soms   | Zelden   |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>          |  |  | toegenomen eetlust, vochtretentie  | verminderde eetlust  |
| <b>Psychische stoornissen</b>                          |  | verminderd libido, depressie/ depressieve stemming, stemming veranderd |  | verhoogd libido  |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>                        |  | hoofdpijn, migraine  |  | cerebrovasculair accident, transient ischaemic attack (TIA), aandachtsstoornis |
| <b>Oogaandoeningen</b>                                 |  |  |  | Contactlensintolerantie/droog oog  |
| <b>bloedvataandoeningen</b>                            |  |  | opvlieger  | veneuze trombo-embolie (VTE)   |
| <b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>                    |  | misselijkheid  | Abdominale distensie   | droge mond   |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b>                       |  |  |  | cholelithiasis, cholecystitis  |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>                  | acne   |  | hyperhidrose, alopecia, pruritus, droge huid, seborroe   | chloasma, hypertrichosis   |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b> |  |  | zwaar gevoel   |  |
| <b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>     | abnormale ontrekkingsbloeding                            | metrorragie, menorragie, borstpijn, buikpijn onderaan                  | hypomenorroe, gezwollen borsten, galactorroe, baarmoeder-spasme, premenstrueel syndroom, borstgezwel, dyspareunie, vulvovaginale droogheid | vaginale geur, vulvovaginaal ongemak   |
| <b>Algemene aandoeningen en</b>                        |  |  | prikkelbaarheid, oedeem  | honger   |

| Systeem/orgaanklasse              | Bijwerkingen volgens de MedDRA-terminologie <sup>1</sup> |                  |                        |        |
|-----------------------------------|--|------------------|------------------------|--------|
|                                   | Zeer vaak  | Vaak             | Soms                   | Zelden |
| toedieningsplaats-<br>stoornissen |  |                  |                        |        |
| Onderzoeken                       |  | gewicht verhoogd | Leverenzym<br>verhoogd |        |

<sup>1</sup>De meest geschikte MedDRA-term om een bepaalde bijwerking te beschrijven staat vermeld. Synoniemen of aanverwante aandoeningen zijn niet vermeld, maar deze dienen wel in aanmerking genomen te worden.

Naast bovengenoemde bijwerkingen zijn overgevoeligheidsreacties gemeld bij gebruiksters van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed (frequentie niet bekend).

#### *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

Bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruiken is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder 16 myocardinfarct, beroerte, TIA, veneuze trombose en longembolie, die in rubriek 4.4 gedetailleerder worden besproken.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

Er zijn bij vrouwen zonder veiligheidsbezwaren meervoudige doses tot vijf maal de dagelijkse dosis van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed en enkelvoudige doses tot 40 maal de dagelijkse dosis van nomegestrolacetaat als enkelvoudige stof gebruikt. Op basis van de algemene ervaring met gecombineerde orale anticonceptiva zijn de symptomen die kunnen optreden: misselijkheid, braken en, bij jonge meisjes, licht vaginaal bloedverlies. Er bestaan geen specifieke antidota en verdere behandeling is symptomatisch.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulators van het genitale systeem, progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties, ATC-code: G03AA14.

#### Werkingsmechanisme

Nomegestrolacetaat is een hoogselectief progestageen, afgeleid van het natuurlijke steroïdhormoon progesteron. Nomegestrolacetaat heeft een sterke affiniteit voor de menselijke progesteronreceptor en heeft een antigonadotrope werking, een progesteronreceptor-gemedieerde anti-oestrogene werking en een matige anti-androgene werking. Nomegestrolacetaat heeft geen oestrogene, androgene, glucocorticoïde of mineralocorticoïde werking.

Het oestrogeen in Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed is 17 $\beta$ -estradiol, een oestrogeen dat identiek is aan het endogene humane 17 $\beta$ -estradiol.

De anticonceptieve werking van Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed berust op de interactie van verscheidene factoren, waarvan de ovulatieremming en de veranderingen in het cervixslijm als belangrijkste worden gezien.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee gerandomiseerde, open-label, vergelijkende onderzoeken naar werkzaamheid en veiligheid zijn meer dan 3200 vrouwen gedurende tot 13 achtereenvolgende cycli behandeld met nomegestrolacetaat/estradiol en meer dan 1000 vrouwen met drospirenon 3 mg - ethinylestradiol 30  $\mu$ g (21/7 behandelingsregime).

In de nomegestrolacetaat/estradiol groep werd acne gemeld door 15,4 % van de vrouwen (versus 7,9 % in de vergelijkingsgroep), gewichtstoename werd gemeld door 8,6 % van de vrouwen (versus 5,7 % in de vergelijkingsgroep), en abnormale onttrekkingsbloeding (voornamelijk het uitblijven van onttrekkingsbloeding) werd gemeld door 10,5 % van de vrouwen (versus 0,5 % in de vergelijkingsgroep).

In het klinische onderzoek dat in de Europese Unie met nomegestrolacetaat/estradiol is verricht werden de volgende Pearl-indices berekend voor de leeftijdsgroep van 18-35 jaar:

Falen van de methode: 0,40 (bovengrens 95 % betrouwbaarheidsinterval 1,03).

Falen van de methode + falen vanwege incorrecte inname van de methode: 0,38 (bovengrens 95 % betrouwbaarheidsinterval 0,97).

In het klinische onderzoek dat in de Verenigde Staten met nomegestrolacetaat/estradiol is verricht werden de volgende Pearl-indices berekend voor de leeftijdsgroep van 18-35 jaar:

Falen van de methode: 1,22 (bovengrens 95 % betrouwbaarheidsinterval 2,18).

Falen van de methode en onjuist gebruik van de methode: 1,16 (bovengrens 95 % betrouwbaarheidsinterval 2,08).

In een gerandomiseerd, open-label onderzoek werden 32 vrouwen gedurende 6 cycli met nomegestrolacetaat/estradiol behandeld. Na staking van het gebruik van nomegestrolacetaat/estradiol werd bij 79 % van de vrouwen een herstel van de ovulatie gezien tijdens de eerste 28 dagen na inname van de laatste tablet.

In één klinisch onderzoek werd bij een subgroep van vrouwen (n=32) na 13 behandelingscycli histologisch onderzoek van het endometrium verricht. De uitslagen hiervan waren niet afwijkend.

#### Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid bij adolescenten onder de 18 jaar. De beschikbare farmacokinetische gegevens zijn in rubriek 5.2 weergegeven.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Nomegestrolacetaat

#### *Absorptie*

Oraal toegediend nomegestrolacetaat wordt snel geabsorbeerd.

De maximale plasmaconcentraties van nomegestrolacetaat van ongeveer 7 ng/ml worden 2 uur na een enkelvoudige toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van nomegestrolacetaat na een enkelvoudige dosis is 63 %. Er werd geen klinisch relevant effect van voedsel op de biologische beschikbaarheid van nomegestrolacetaat waargenomen.

#### *Distributie*

Nomegestrolacetaat is in hoge mate gebonden aan albumine (97-98 %), maar bindt zich niet aan geslachtshormoon bindend globuline (SHBG) of corticoïd bindend globuline (CBG). Het schijnbare verdelingsvolume van nomegestrolacetaat bij steady-state is  $1645 \pm 576$  l.

#### *Biotransformatie*

Nomegestrolacetaat wordt door cytochroom P450-enzymen in de lever gemetaboliseerd tot diverse inactieve gehydroxyleerde metabolieten, voornamelijk CYP3A4 en CYP3A5 met mogelijke inbreng van CYP2C19 en CYP2C8. Nomegestrolacetaat en de gehydroxyleerde metabolieten ervan ondergaan extensieve fase 2-metabolisering, waarbij glucuronide- en sulfaatconjugaten worden gevormd. De schijnbare klaring bij steady-state bedraagt 26 l/uur.

#### *Eliminatie*

De eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) is 46 uur (variërend van 28-83 uur) bij steady-state. De eliminatiehalfwaardetijd van metabolieten is niet bepaald. Nomegestrolacetaat wordt via de urine en faeces uitgescheiden. Ongeveer 80 % van de dosis wordt binnen 4 dagen met de urine en faeces uitgescheiden. De excretie van nomegestrolacetaat was na 10 dagen vrijwel compleet. De uitgescheiden hoeveelheden waren hoger in de faeces dan in de urine.

### *Lineariteit*

Dosislineariteit werd waargenomen binnen het dosisbereik van 0,625-5 mg (beoordeeld bij vruchtbare en postmenopauzale vrouwen).

### *Steady-state omstandigheden*

De farmacokinetiek van nomegestrolacetaat wordt niet beïnvloed door SHBG.

Steady-state wordt na 5 dagen bereikt. De maximale plasmaconcentraties van nomegestrolacetaat van ongeveer 12 ng/ml worden 1,5 uur na toediening bereikt. De steady-state-plasmaconcentraties liggen gemiddeld op 4 ng/ml.

### *Interacties met andere geneesmiddelen*

Nomegestrolacetaat leidt in vitro niet tot opvallende inductie of inhibitie van cytochroom P450-enzymen en vertoont geen klinisch relevante interactie met het transporteiwit P-gp.

## Estradiol

### *Absorptie*

Estradiol is onderhevig aan een aanmerkelijk firstpasseffect na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 1 %. Er werd geen klinisch relevant effect van voedsel op de biologische beschikbaarheid van estradiol waargenomen.

### *Distributie*

De distributie van exogeen en endogeen estradiol is vergelijkbaar. Oestrogenen worden uitgebreid gedistribueerd in het lichaam en worden doorgaans in de doelorganen van geslachtshormonen in hogere concentraties aangetroffen. Estradiol circuleert in het bloed gebonden aan SHBG (37 %) en aan albumine (61 %), met slechts ongeveer 1-2 % als ongebonden fractie.

### *Biotransformatie*

Oraal toegediend exogeen estradiol wordt uitgebreid gemetaboliseerd. De metabolisering van exogeen en endogeen estradiol is vergelijkbaar. Estradiol wordt in de darm en de lever snel omgezet in diverse metabolieten, voornamelijk oestron, die vervolgens worden geconjugeerd en hun weg vervolgen in de enterohepatische kringloop. Er bestaat een dynamisch evenwicht tussen estradiol, oestron en oestransulfaat door de activiteit van diverse enzymen, waaronder estradioldehydrogenasen, sulfotransferasen en arylsulfatasen. Oxidatie van oestron en estradiol geschiedt met behulp van cytochroom P450-enzymen, voornamelijk CYP1A2, CYP1A2 (extrahepatisch), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 en CYP2C9.

### *Eliminatie*

Estradiol wordt snel uit de circulatie geklaard. Als gevolg van metabolisering en de enterohepatische kringloop is er sprake van een grote circulerende pool van oestrogeensulfaten en glucuroniden. Dit leidt tot een zeer variabele voor baseline gecorrigeerde eliminatiehalfwaardetijd van estradiol, die wordt berekend op  $3,6 \pm 1,5$  uur na intraveneuze toediening.

### *Steady-state omstandigheden*

De maximale serumconcentraties van estradiol liggen ongeveer op 90 pg/ml en worden 6 uur na toediening bereikt. De gemiddelde serumconcentraties liggen rond 50 pg/ml en deze estradiolspiegels komen overeen met de vroege en late fase van de menstruatiecyclus bij de vrouw.

## Speciale populaties

### *Het effect van nierfunctiestoornissen*

Er zijn geen onderzoeken verricht om het effect van nieraandoeningen op de farmacokinetiek van nomegestrolacetaat/estradiol te beoordelen.

### *Het effect van leverfunctiestoornissen*

Er zijn geen onderzoeken verricht om het effect van leveraandoeningen op de farmacokinetiek van nomegestrolacetaat/estradiol te evalueren. Bij vrouwen met een leverfunctiestoornis kan echter sprake zijn van gebrekkige metabolisering van steroïdhormonen.



### *Etnische groepen*

Er zijn geen formele onderzoeken verricht naar de farmacokinetiek bij verschillende etnische groepen.

### *Pediatrische patiënten*

De farmacokinetiek van nomegestrolacetaat (primaire doelstelling) na orale toediening van een eenmalige dosis nomegestrolacetaat/estradiol was vergelijkbaar tussen gezonde postmenarchale adolescenten en volwassenen. De blootstelling aan estradiol (secundaire doelstelling) was echter 36 % lager bij adolescenten dan bij volwassen proefpersonen na orale toediening van een eenmalige dosis. De klinische relevantie van dit resultaat is onbekend.

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

In toxiciteitsstudies met herhaalde dosering van estradiol, nomegestrolacetaat of een combinatie werden de verwachte oestrogene en gestagene effecten gezien.

In onderzoek naar reproductietoxiciteit met de combinatie is foetotoxiciteit waargenomen, wat past bij de blootstelling aan estradiol.

Met de combinatie is geen onderzoek naar genotoxiciteit en carcinogeniteit verricht. Nomegestrolacetaat is niet genotoxisch.

Wel moet bedacht worden dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Werkzame filmomhulde tabletten (wit)

##### Tabletkern

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Crospovidon (E1201)  
Hypromellose  
Talk (E553b)  
Colloïdaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat (E572)

##### Tabletomhulling

Opadry II wit 85F18422  
- Polyvinylalcohol (E1203)  
- Titaandioxide (E171)  
- Macrogol 3350  
- Talk (E553b)

#### Placebo niet-omhulde tabletten (groen)

Lactosemonohydraat  
Geel ijzeroxide (E172)  
Brijantblauw FCF (E133)  
Polacrilin kalium  
Magnesiumstearaat (E572)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVC-Alu en PVC/PVdC-Alu blisterverpakking met 28 tabletten (24 witte werkzame filmomhulde tabletten en 4 groene niet-omhulde placebotabletten).

Verpakkingsgrootten: 28, 84 en 168 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Combinatie anticonceptiepillen (waaronder Nomegestrolacetaat/Estradiol Xiromed filmomhulde tabletten) die niet meer nodig zijn dienen niet door de gootsteen of de wc gespoeld te worden. De hormonale werkzame stoffen in de tabletten kunnen schadelijke effecten hebben als zij in het aquatisch milieu terechtkomen. De tabletten dienen ingeleverd te worden bij een apotheek of op een andere veilige manier te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Deze maatregelen zullen helpen om het milieu te beschermen.

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

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
23632 Höllviken  
Zweden

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

RVG 128271

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 augustus 2022

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7 : 1 november 2024.