
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CIBEL 0,250 mg/0,035 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,250 mg norgestimaat en 0,035 mg ethinylestradiol.

Hulpstof met bekend effect:

Lactose 86 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet. Blauw, rond, biconvex tablet, aan beide zijden voorzien van de opdruk "C 250". De tabletten hebben een diameter van 6,35 mm (6,25 – 6,45 mm) en een dikte van 2,5 mm (2,0 – 3,0 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie bij vrouwen

Bij de beslissing om CIBEL 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 bij CIBEL zich verhoudt tot het risico bij andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hoe gebruikt u CIBEL?

De tabletten moeten elke dag rond hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof, in de volgorde die is aangegeven op de blisterverpakking. Er dient gedurende 21 opeenvolgende dagen elke dag een tablet te worden ingenomen. Elke volgende strip wordt begonnen na onderbreking van 7 tabletvrije dagen, waarin gewoonlijk een onttrekkingsbloeding optreedt. Deze begint meestal 2 tot 3 dagen na de laatste tablet en is mogelijk nog niet afgelopen als gestart wordt met de volgende strip.

Hoe begint u met CIBEL?

- Geen voorafgaand gebruik van hormonale anticonceptiemiddelen (in de afgelopen maand)

Het innemen van de tabletten moet beginnen op de eerste dag van de natuurlijke cyclus van de vrouw (d.w.z. de eerste dag van haar menstruele bloeding).

- Beginnen op dag 2 tot 5 is toegestaan maar in dat geval wordt voor de eerste 7 dagen van de eerste cyclus een aanvullende barrièremethode aanbevolen.

Overschakeling van een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel (gecombineerd oraal anticonceptiemiddel (combinatie-OAC), vaginale anticonceptivering of transdermale anticonceptiepleister)

De vrouw dient bij voorkeur met CIBEL te beginnen op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet met werkzame bestanddelen) van haar vorige combinatie-OAC, maar niet later dan op de dag na de gebruikelijke tabletvrije dagen of de laatste niet-werkzame tablet van haar vorige combinatie-OAC). Als er een vaginale ring of transdermale pleister werd gebruikt, dient de vrouw bij voorkeur het gebruik van CIBEL te beginnen op de dag van verwijdering, doch uiterlijk op het moment waarop de volgende toepassing plaats zou moeten vinden.

Overschakeling van een anticonceptiemethode met alleen een progestageen hormoon (anticonceptiepil met alleen een progestageen hormoon, prikpil, implantaat) of een progestageen-afgevend spiraaltje (IUS)

Overschakelen van een anticonceptiepil met alleen een progestageen hormoon mag elke dag (bij een implantaat of spiraaltje op de dag dat dit wordt verwijderd, bij de prikpil op de dag dat de vrouw de volgende injectie zou moeten krijgen) maar er dient in alle gevallen te worden geadviseerd om de eerste 7 dagen van het gebruik van CIBEL wél een extra barrièremethode te gebruiken.

Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw kan direct beginnen. Als zij dit doet, hoeft ze geen aanvullende anticonceptie maatregelen te nemen.

Na een bevalling of abortus in het tweede trimester

Vrouwen moeten worden geadviseerd om 21 tot 28 dagen na de bevalling of de abortus in het tweede trimester te beginnen. Als er later wordt begonnen, moet worden geadviseerd om daarnaast gedurende de eerste 7 dagen een barrièremethode te gebruiken. Als er echter al gemeenschap heeft plaatsgevonden dient een zwangerschap te worden uitgesloten voordat met het combinatie-OAC wordt gestart of moet de vrouw wachten op haar eerste menstruatie. Voor vrouwen die borstvoeding geven zie rubriek 4.6.

Beleid van vergeten tabletten

Als de gebruikster **minder dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, is de bescherming tegen zwangerschap niet verminderd. De vrouw dient de tablet dan in te nemen zodra ze eraan denkt en neemt de volgende tabletten weer op de gebruikelijke tijd in.

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

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 achtereenvolgende dagen onderbroken worden.
2. Tabletten moeten 7 dagen zonder onderbreking worden ingenomen om de hypothalamus-hypofyse-ovarium as voldoende te onderdrukken.

Op basis hiervan kan in de dagelijkse praktijk het volgende advies worden gegeven:

- Week 1

De gebruikster dient de vergeten tablet in te nemen zodra ze eraan denkt, zelfs als dat betekent dat ze twee tabletten op hetzelfde moment in moet nemen. Daarna neemt ze de tabletten weer op de gebruikelijke tijd in. Daarnaast dient de volgende 7 dagen een betrouwbare niet-hormonale anticonceptiemethode, bijvoorbeeld een condoom, te worden gebruikt. Als er in de voorafgaande 7 dagen gemeenschap heeft plaatsgevonden, kan er sprake zijn van een zwangerschap. Hoe meer tabletten vergeten zijn en hoe dichter dit bij de gebruikelijke stopweek is, hoe hoger de kans op een zwangerschap is.

- Week 2

De gebruikster dient de vergeten tablet in te nemen zodra ze eraan denkt, zelfs als dat betekent dat ze twee tabletten op hetzelfde moment in moet nemen. Daarna neemt ze de tabletten weer op de gebruikelijke tijd in.

Er hoeven geen extra voorbehoedsmiddelen te worden gebruikt als de vrouw de tabletten correct heeft ingenomen in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste vergeten tablet. Als dit echter niet het geval is, of als ze meer dan 1 tablet vergeten heeft in te nemen, moet geadviseerd worden om gedurende 7 dagen een betrouwbare niet-hormonale anticonceptiemethode te gebruiken.

- Week 3

Het risico van verminderde betrouwbaarheid is aanzienlijk gezien de aankomende tabletvrije onderbreking. Toch kan verminderde anticonceptiebescherming nog worden voorkomen door aanpassing van het schema van de tabletinname. Door een van de volgende twee opties aan te houden is het dus niet nodig om extra voorbehoedsmiddelen te gebruiken, mits de vrouw alle tabletten correct heeft ingenomen in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste vergeten tablet. Als dit niet het geval is, dient de vrouw te worden geadviseerd om de eerste van deze twee opties op te volgen en daarnaast tevens gedurende de volgende 7 dagen ook gebruik te maken van een betrouwbare niet-hormonale anticonceptiemethode.

1. De gebruikster dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra ze eraan denkt, zelfs als dat betekent dat ze twee tabletten op hetzelfde moment in moet nemen. Daarna neemt ze de tabletten weer op de gebruikelijke tijd in. Er dient direct te worden begonnen met de volgende strip als de huidige strip op is, d.w.z. dat er geen stopweek tussen de strips mag zijn. Het is niet waarschijnlijk dat de gebruikster de gebruikelijke onttrekkingsbloeding voor het eind van de tweede strip krijgt, maar er kan wel sprake zijn van ‘spotting’ of doorbraakbloeding tijdens het innemen van de tabletten.
2. De vrouw kan eveneens worden geadviseerd om de inname van tabletten van de huidige strip te onderbreken. Ze dient dan een tabletvrije periode van 7 dagen, inclusief de dagen dat ze de tablet heeft vergeten, in te lassen en vervolgens verder gaan met een nieuwe strip.

Als de vrouw één of meer van de tabletten in een strip heeft vergeten en geen onttrekkingsbloeding krijgt tijdens de eerstvolgende tabletvrije periode, moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap.

Het uitstellen van een onttrekkingsbloeding

Om de menstruatie uit te stellen kan de vrouw direct verder gaan met een nieuwe strip van CIBEL in plaats van met een tabletvrije periode. Het uitstellen kan net zo lang als gewenst worden uitgesteld tot het einde van de tweede strip. Tijdens het uitstel kan de vrouw last krijgen van doorbraakbloeding of ‘spotting’. Na de gebruikelijke tabletvrije stopweek wordt het normale gebruik van CIBEL weer hervat. Om de menstruatie te verplaatsen naar een andere dag van de week dan met haar gebruikelijke schema, kan de vrouw geadviseerd worden om de eerstvolgende tabletvrije stopweek met een aantal dagen naar wens in te korten. Hoe korter de onderbreking, hoe groter het risico dat zij geen onttrekkingsbloeding krijgt doch slechts een doorbraakbloeding of ‘spotting’ tijdens het gebruik van de volgende strip (precies als bij het uitstellen van de menstruatie).

Advies in geval van gastro-intestinale storingen

Als er sprake is van ernstige gastro-intestinale storingen (bijv. braken of diarree), kan de opname onvolledig zijn en moeten er aanvullende anticonceptiemaatregelen worden getroffen. Als het braken zich binnen 3 tot 4 uur na het innemen van de tablet voordoet, dient een nieuw (vervangen) tablet zo snel mogelijk te worden ingenomen. De nieuwe tablet moet zo mogelijk binnen 12 uur vanaf het gebruikelijke moment van inname worden ingenomen. Als er meer dan 12 uur zijn verstreken, is het advies omtrent vergeten tabletten, zoals gegeven in rubriek 4.2. “Beleid van vergeten tabletten” van toepassing. Als de vrouw haar normale schema voor het innemen van de tabletten niet wil wijzigen, dient ze de extra tablet(ten) uit een andere strip te halen.

Speciale populaties

Ouderen

Gebruik van dit product is niet geïndiceerd voor postmenopauzale vrouwen.

Pediatrische patiënten

Gebruik van dit product voor de menarche is niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Oraal

CIBEL kan met of zonder voedsel ingenomen worden, zo nodig met een beetje water.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als een van de omstandigheden zich manifesteert tijdens het gebruik van CHC's, dient het gebruik ervan onmiddellijk onderbroken te worden.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE]);
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder Factor V Leiden deficiëntie), antitrombine III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie;
 - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4.);
 - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4);
 - Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
 - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris);
 - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. transiënte ischemische aanval (TIA));
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardioline-antistoffen, lupusanticoagulans);
 - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen;
 - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dyslipoproteïnemie
 - Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoeningen zolang de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd
 - Bestaande of eerder aanwezige levertumoren (goedaardig of kwaadaardig)
 - Bekende of vermoede geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen van de geslachtsorganen of de borsten
 - Endometriumhyperplasie
 - Onverklaarde vaginale bloedingen
 - Cholestatische geelzucht tijdens zwangerschap of geelzucht bij eerder pilgebruik
 - Aandoeningen van de hartkleppen met complicaties
 - Pancreatitis of een voorgeschiedenis hiervan die samenhangt met ernstige hypertriglyceridemie
 - Bekende of vermoede zwangerschap
 - Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
 - Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir of geneesmiddelen die glecaprevir / pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).
 - Gelijktijdig gebruik met tranexaminezuur
-

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of CIBEL geschikt is.

In het geval van verergering of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw het advies te krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van CIBEL moet worden gestaakt.

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum (CHC) verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat (inclusief CIBEL) of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. De beslissing om CIBEL te gebruiken dient te worden genomen na een gesprek met de vrouw om te garanderen dat zij begrijpt wat het risico van VTE bij CIBEL is, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogste is in het allereerste jaar van het gebruik. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een CHC nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**

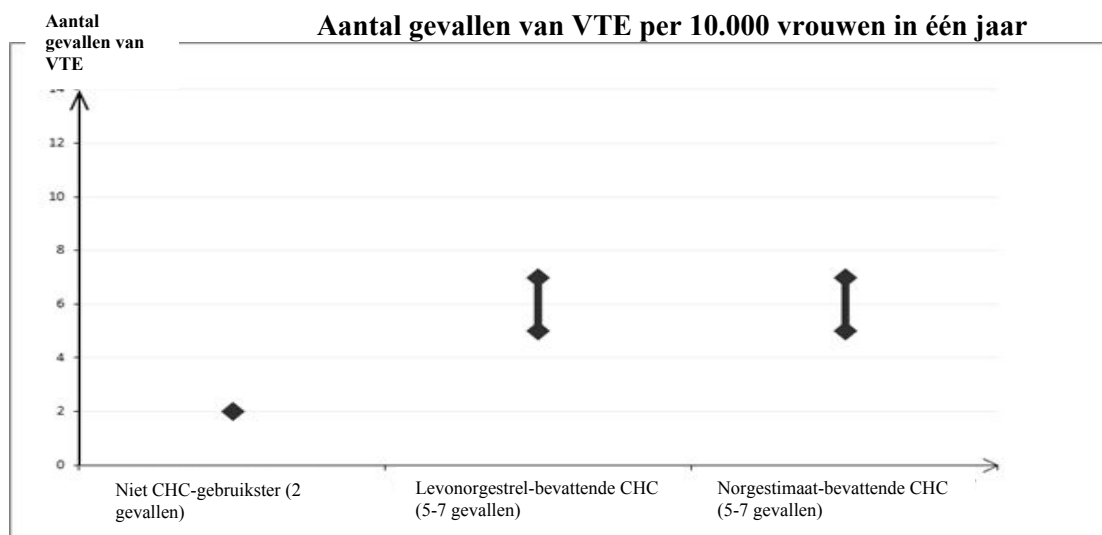
Bij vrouwen die geen CHC gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).

Er wordt geschat dat van elke 10.000 vrouwen die een CHC gebruiken dat levonorgestrel bevat, ca. 6¹ vrouwen per jaar een VTE ontwikkelen.

De huidige gegevens laten zien dat het risico op VTE bij het gebruik van norgestimaatbevattende CHC's vergelijkbaar is met het risico bij levonorgestrelbevattende CHC's.

Het aantal VTE's per jaar is lager dan het verwachte aantal in vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

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



In extreem zelden voorkomende gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een CHC, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën.

Risicofactoren voor VTE

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie de tabel).

CIBEL is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een hoog risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een CHC niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE	
Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of bekken, neurochirurgie of groot trauma Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren.	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pleister/pil/ring te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van CIBEL niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een CHC.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of ulceratieve colitis) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar

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

Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over "Zwangerschap en borstvoeding" zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

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

Sommige van deze symptomen (bijv. “kortademigheid”, “hoesten”) zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties).

Andere verschijnselen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

Als de occlusie in het oog is gelokaliseerd, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien tot progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. transiënte ischemische aanval, beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). CIBEL is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een CHC niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE	
Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een CHC willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een CHC
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een CHC (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus

Symptomen van ATE

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen;
- plotselinge moeite met zien in één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- bewustzijnsverlies of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.

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

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

Hepatische adenomen

In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van combinatie-OAC's goedaardige levertumoren gevonden en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. Deze tumoren hebben in geïsoleerde gevallen geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Een hepatische tumor dient overwogen te worden in de differentiaaldiagnose wanneer zich ernstige pijn in de bovenbuik, leververgroting of tekenen van intra-abdominale hemorragie voordoet bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken.

Borstkanker

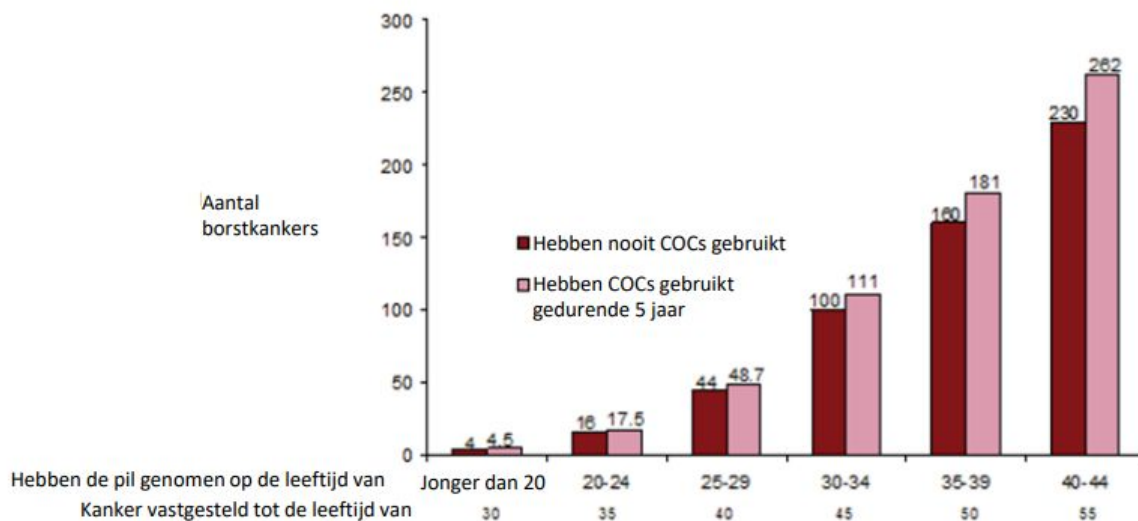
Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft laten zien dat bij gebruiksters die nu combinatie-OAC's gebruiken een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd (RR = 1,24). Het waargenomen verhoogde risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een combinatie-OAC, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide. Van de overige borstkankers die worden gediagnosticeerd bij de huidige gebruiksters van combinatie-OAC's of bij vrouwen die de afgelopen 10 jaar combinatie-OAC's hebben gebruikt, is het waarschijnlijker dat ze in de borst gelokaliseerd zijn dan bij vrouwen die nooit combinatie-OAC's hebben gebruikt.

Borstkanker komt weinig voor bij vrouwen onder de 40 jaar, ongeacht of ze combinatie-OAC's gebruiken. Alhoewel dit achtergrondrisico bij het ouder worden toeneemt, is het verhoogde aantal diagnoses van borstkanker bij actuele en recente gebruiksters van een combinatie-OAC klein ten opzichte van het algehele risico op borstkanker (zie staafdiagram).

De belangrijkste risicofactor voor borstkanker bij gebruiksters van combinatie-OAC's is de leeftijd waarop de vrouwen het gebruik ervan staken; hoe ouder de vrouw is bij het stoppen, hoe meer gevallen van borstkanker gediagnosticeerd worden. De duur van het gebruik is minder van belang en het bovenmatige risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na staking van het gebruik van het combinatie-OAC zodat er na 10 jaar geen bovenmatig risico meer lijkt te zijn.

De mogelijke toename van het risico op borstkanker moet met de gebruikster worden besproken en worden afgewogen tegen de voordelen van combinatie-OAC's, waarbij rekening moet worden gehouden met het bewijs dat zij een aanzienlijke bescherming bieden tegen het risico op bepaalde andere vormen van kanker (bijvoorbeeld ovarium- en endometriumcarcinoom).

Geschat cumulatief aantal borstkankers per 10.000 vrouwen gediagnosticeerd bij 5 jaar gebruik en tot 10 jaar na het stoppen met COC's, vergeleken met het aantal gediagnosticeerde borstkankers bij 10.000 vrouwen die nooit COC's hebben gebruikt



Cervixcarcinoom

Sommige epidemiologische studies hebben een verhoogd risico op cervixcarcinoom aangetoond bij vrouwen die combinatie-OAC's langdurig gebruikt hebben (> 5 jaar). Er blijft echter verdeeldheid bestaan over de vraag in hoeverre deze bevinding kan worden toegeschreven aan het verstorend effect van seksueel gedrag en andere factoren zoals het humaan papillomavirus (HPV).

Andere tumoren

Met het gebruik van de hoger gedoseerde combinatie-OAC's (50 µg ethinylestradiol) is het risico op endometrium- en ovariumcarcinoom verminderd. Of dit tevens geldt voor laaggedoseerde combinatie-OAC's, moet nog bevestigd worden.

Overige aandoeningen

- Bij vrouwen met hypertriglyceridemie of een positieve familieanamnese voor hypertriglyceridemie kan bij gebruik van CHC's een verhoogd risico op pancreatitis bestaan.
- Hoewel bij veel vrouwen die een CHC gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk zijn gemeld, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Er is geen verband vastgesteld tussen het gebruik van CHC's en klinische hypertensie. Indien zich echter tijdens het gebruik van een CHC een aanhoudende, klinisch relevante hypertensie ontwikkelt, dient de arts voorzichtigheidshalve de CHC te laten staken en de verhoogde bloeddruk te behandelen. Indien dit passend wordt geacht, mag het gebruik van het CHC 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 CHC's, maar er is geen eenduidig bewijs dat er een verband bestaat met het gebruik van CHC's: geelzucht en/of pruritus in verband met cholestase; de vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch-uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; gehoorverlies in verband met otosclerose; ernstige depressie of eerder doorgemaakte depressies.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- 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.

- Bij acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het noodzakelijk zijn het gebruik van het CHC te staken totdat de leverwaarden genormaliseerd zijn. Alvorens een CHC toe te dienen moeten er ten minste drie maanden verstrijken vanaf het moment dat de leverfunctietests weer normaal zijn geworden na een eventuele hepatitis. Staking van het gebruik van CHC's is noodzakelijk wanneer cholestatische icterus recidiveert nadat deze klacht zich voor het eerst heeft voorgedaan tijdens de zwangerschap of eerder gebruik van geslachtshormonen. Galblaasaandoeningen, waaronder cholecystitis en cholelithiasis, zijn in verband gebracht met het gebruik van CHC's.
- Hoewel combinatie-OAC's 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 µg ethinylestradiol bevatten). Diabetespatiënten die een combinatie-OAC gebruiken, moeten echter met name in de eerste gebruiksmaanden onder zorgvuldige controle blijven
- Verergering van epilepsie, de ziekte van Crohn en ulceratieve colitis zijn in verband gebracht met het gebruik van CHC's.
- 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 CHC gebruiken.

Deze informatie moet worden meegewogen bij het voorschrijven van deze CHC. Bij de advisering over de keuze van de anticonceptiemethode(n) moet rekening worden gehouden met alle bovenstaande informatie.

Medisch onderzoek/consultatie

Voordat met CIBEL wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van CIBEL ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

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

Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van CHC's kan verminderd zijn in geval van vergeten tabletten (zie rubriek 4.2), braken (zie rubriek 4.2) of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Onregelmatigheden bij het bloeden: Bij alle CHC's 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.

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.

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

Hulpstoffen

De tablet bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Let op: controleer de voorschrijvingsinformatie van de geneesmiddelen die tegelijkertijd worden toegediend om eventuele interacties vast te stellen.

Pharmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies met patiënten die werden behandeld voor hepatitis C-virusinfecties (HCV) met medicijnen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten met of zonder ribavirin, kwamen transaminase (ALAT)-verhogingen meer dan 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinyloestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir / pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhogingen in ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die ethinyloestradiol bevatten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3).

Daarom moeten gebruiksters van CIBEL op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiekuur wordt gestart. CIBEL kan 2 weken na afloop van de behandeling met deze combinatiekuur worden hervat.

Invloed van andere geneesmiddelen op CIBEL

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren welke kunnen leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen en welke kunnen leiden tot doorbraakbloeding en/of falen van anticonceptiemiddelen.

Beleid

Al na enkele dagen van behandeling kan een inductie van de enzymen worden gezien. De maximale enzymeninductie wordt in het algemeen na enkele weken gezien. Na afloop van het toedienen van het medicijn houdt de enzymeinductie nog ca. 4 weken aan.

Korte-termijnbehandeling

Vrouwen die in behandeling zijn met enzym-inducerende geneesmiddelen moeten tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode gebruiken naast het combinatie-OAC. De barrièremethode moet worden gebruikt tijdens de hele gelijktijdige behandeling en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling.

Als gelijktijdige geneesmiddeltoediening verder reikt dan het einde van de tabletten in de combinatie-AOC-strip, moet de volgende combinatie-AOC-strip direct na de voorgaande worden begonnen zonder de gebruikelijke tabletvrije interval.

Lange-termijnbehandeling

Vrouwen die een lange-termijnbehandeling ondergaan met enzym-inducerende actieve stoffen wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aangeraden.

De volgende interacties zijn gemeld in de literatuur.

*Stoffen die de klaring van combinatie-OAC's verhogen (verminderde werkzaamheid van combinatie-OAC's door enzym-inductie), bijv.: barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine, en hiv-medicatie ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.*

Stoffen met variabele effecten op de klaring van combinatie-OAC's

Veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers, waaronder combinaties met HCV-proteaseremmers kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met combinatie-OAC's, de plasmaconcentraties van oestrogeen of progestagenen verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van deze veranderingen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijfinformatie van hiv/HCV-geneesmiddelen die gelijktijdig worden toegediend, worden geraadpleegd om mogelijke interacties vast te stellen en alle daarmee samenhangende aanbevelingen. In geval van twijfel dient een extra barrière vormende anticonceptiemethode te worden gebruikt door vrouwen die een behandeling ondergaan met een proteaseremmer of niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers.

Stoffen die de klaring van combinatie-OAC's verlagen (enzymremmers)

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers blijft onbekend.

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van oestrogenen of progestagenen of beide verlagen.

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

Effecten van CIBEL op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiemiddelen kunnen invloed hebben op het metabolisme van bepaalde andere actieve stoffen. Daardoor kunnen plasma- en weefselconcentraties hetzij toenemen (bijv. ciclosporine) of afnemen (bijv. lamotrigine).

Klinische gegevens suggereren dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt met als gevolg een lichte (bv. theofylline) of matige (bv. tizanidine) verhoging in de plasmaconcentratie.

Laboratoriumtests

Het gebruik van anticonceptiesteroïden kan invloed hebben op bepaalde laboratoriumtests, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaspiegels van (carrier-) eiwitten, bijv. corticosteroïdenbindende globuline- en lipide-/lipoproteïnefracties, parameters van koolhydraatmetabolisme en parameters van coagulatie en fibrinolyse. Veranderingen blijven in het algemeen binnen het normale laboratoriumbereik.

Het folaatgehalte van het serum kan door orale anticonceptietherapie worden verlaagd. Dit kan van klinische betekenis zijn als een vrouw kort na het stoppen met orale anticonceptiemiddelen zwanger wordt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Als zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van CIBEL, moet verdere inname worden gestopt. Uit de meeste epidemiologische onderzoeken is echter geen verhoogd risico op geboortedefecten gebleken bij kinderen van vrouwen die voorafgaand aan de zwangerschap ethinylestradiolbevattende combinatie-AOC's gebruikten, noch een teratogeen effect bij onbedoeld gebruik van ethinylestradiolbevattende combinatie-AOC's vroeg in de zwangerschap. Het verhoogde risico op VTE tijdens de postpartumperiode moet bij het opnieuw starten van CIBEL in overweging worden genomen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

Het geven van borstvoeding kan worden beïnvloed door combinatie-OAC's omdat deze de kwantiteit kan verminderen en de samenstelling van moedermelk kan veranderen. Daarom moet het gebruik van combinatie-OAC's in het algemeen niet worden aanbevolen tot de borstvoedinggevende moeder het kind compleet van de borstvoeding heeft afgewend. Kleine hoeveelheden van de anticonceptiesteroïden en/of hun metaboliëten kunnen worden uitgescheiden met de melk bij gebruik van combinatie-AOC's. Deze hoeveelheden kunnen invloed hebben op het kind.

Vruchtbaarheid

CIBEL is geïndiceerd voor het voorkomen van zwangerschap. Voor informatie over het terugkeren van fertiliteit, zie rubriek 5.1.

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

CIBEL 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 onderstaande tabel geeft alle bijwerkingen die zijn gemeld bij het gebruik van CIBEL tijdens klinische studies of van postmarketing ervaringen met norgestimaat en ethinylestradiol tabletten.

Frequenties worden als volgt omschreven: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm	
SOC Frequentie klasse	Bijwerking
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
vaak	infectie van de urinewegen, vaginale infectie
<i>Neoplasmata benigne, maligne en niet gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	
zelden	borstcyste
niet bekend ¹	borstkanker ² , hepatisch adenoom ² , benigne borstneoplasma ² , focale nodulaire hyperplasie ² , fibroadenoom van de borst ²
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
vaak	overgevoeligheid
niet bekend ¹	verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem

<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
vaak soms zelden niet bekend ¹	vochtretentie gewichtsschommeling, verminderde eetlust, gestimuleerde eetlust eetluststoornis dyslipidemie ¹
<i>Psychiatrische stoornissen</i>	
vaak soms	depressie, nervositeit, stemmingswijziging, slapeloosheid angst, libidostoornis
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
zeer vaak vaak soms niet bekend ¹	hoofdpijn migraine, duizeligheid syncope, paresthesie convulsies ¹
<i>Oogaandoeningen</i>	
soms niet bekend ¹	gezichtsvermogen afgenomen, droge ogen contactlensintolerantie ¹
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
zelden	vertigo
<i>Hartaandoeningen</i>	
soms zelden	palpitaties tachycardie

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm	
SOC	Bijwerking
Frequentie klasse	
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
soms zelden	trombose ² , hypertensie, opvliegers veneuze en arteriele trombo-embolie ² inclusief cerebrovasculair accident, retinaire vasculaire trombose; myocardinfarct; diepe veneuze trombose en longembolie
niet bekend	Budd-Chiari-syndroom ^{1,8}
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
zelden	dyspnoea
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
zeer vaak	gastro-intestinale aandoening ^{3,4} , braken ⁵ , diarree ⁵ , misselijkheid ⁴
vaak	gastro-intestinale pijn, buikpijn, opgeblazen gevoel, constipatie, flatulentie
zelden	pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
zelden	hepatitis ²
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
vaak soms	acne; huiduitslag alopecia, hirsutisme, netelroos, jeuk, erythema, huidverkleuring
zelden	hyperhidrosis, fotosensitieve reactie
niet bekend ¹	angio-oedema ¹ , erythema nodosum ¹ , nachtelijk zweten ¹
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
vaak	spierkrampen, pijn in de extremiteiten, rugpijn ⁶
soms	myalgie
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
zeer vaak	dysmenorroe ⁴ , metrorragie ⁴ , abnormale onttrekkingsbloeding ⁴
vaak soms	amenorroe ⁴ , genitale afscheiding, pijn in de borsten borstafscheiding, borstvergroting, eierstokcyste, vulvovaginale droogte, cervicale dysplasie ²
zelden	vaginale afscheiding
niet bekend ¹	onderdrukte lactatie ¹
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
vaak	pijn op de borst, oedeem, asthenie-aandoeningen ⁷
<i>Onderzoeken</i>	
vaak soms	gewicht toegenomen gewicht afgenomen

¹ Deze post-marketing bijwerkingen zijn niet tijdens de klinische studies gezien. Daarom kan de werkelijke incidentie van deze gevallen niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens.

² Zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en bijbehorende lokale rubrieken op lager niveau.

³ Vermeld als misselijkheid of overgeven.

⁴ Incidentie van de bijwerkingen gerapporteerd per cyclus; frequentie categorie gebaseerd op de hoogste gepoolde incidentie in de behandelingscyclus 1.

- ⁵ Incidentie van de bijwerkingen gerapporteerd per cyclus; frequentie categorie gebaseerd op de hoogste gepoolde incidentie in de behandelingscyclus 12.
- ⁶ Deze berekende incidentie kan iets hoger uitvallen dan de werkelijke incidentie, daar meer dan 1 voorval in de klinische studie werd beschreven met de bij de MedDRA vastgelegde term “Rugpijn”. Het is mogelijk dat dezelfde persoon/personen meer dan 1 van de omschrijvingen heeft gemeld en daardoor meer dan eenmaal is meegeteld voor de vastgelegde term “Rugpijn”.
- ⁷ Hogergeplaatste omschrijving: frequentieklasse gebaseerd op incidentie van meest gebruikte vastgelegde term binnen de hogergeplaatste omschrijving van asthenie-aandoeningen van gepoolde klinische testgegevens, namelijk vermoeidheid.
- ⁸ Hieronder valt ook hepatische veneuze trombose.

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Bij vrouwen die CHC's gebruiken is een verhoogd risico op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische verschijnselen waargenomen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie, die in rubriek 4.4 nader worden besproken.

De volgende ernstige bijwerkingen werden gemeld bij vrouwen die CHC's gebruiken, welke worden besproken in rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:

- Veneuze trombo-embolische aandoeningen;
- Arteriële trombo-embolische aandoeningen;
- Hypertensie;
- Levertumoren;
- Optreden of verslechtering van aandoeningen waarvan het verband met het gebruik van CHC's niet overtuigend is:
ziekte van Crohn, ulceratieve colitis, epilepsie, vleesboom, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch-uremisch syndroom, cholestatische geelzucht;
- Chloasma;
- Bij acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het noodzakelijk zijn het gebruik van het CHC te staken totdat de leverwaarden genormaliseerd zijn.
- Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren.

De frequentie van de diagnose borstkanker is licht toegenomen bij gebruiksters van CHC's. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40 jaar, is het aantal extra gevallen klein vergeleken met het levenslange risico op borstkanker. Verband met gebruik van CHC's is niet bekend. Zie voor meer informatie de rubrieken 4.3 en 4.4.

Interacties

Doorbraakbloedingen en/of falen van de anticonceptiemiddelen kunnen het gevolg zijn van interacties van andere geneesmiddelen (enzyminducers) met orale anticonceptiemiddelen (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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke gevolgen van een overdosis van orale anticonceptiva. Symptomen die kunnen optreden zijn misselijkheid, braken en - bij jonge meisjes - een lichte vaginale bloeding. Er bestaat geen antidotum en verdere behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestativa en oestrogenen in vaste combinatie, ATC-code:

G03AA11

Werkingsmechanisme

CIBEL werkt door de onderdrukking van gonadotrofine door de oestrogene en progestationele werking van ethinylestradiol en norgestimaat.

De contraceptieve werking van CIBEL is gebaseerd op de interactie tussen verschillende factoren. De belangrijkste van deze factoren zijn de remming van de ovulatie en veranderingen in het endometrium.

Farmacodynamische effecten

Studies van receptor- en geslachtshormoonbindende globuline (SHBG) hebben, evenals studies bij dieren en mensen, aangetoond dat zowel norgestimaat (NGM) als norelgestromin, de belangrijkste serummetabooliet van norgestimaat na orale toediening, een hoge progestationele activiteit vertoont met een minimale intrinsieke androgene werking, wat de selectieve werking van Norgestimate/Ethinylestradiol illustreert. Norgestimaat, in combinatie met ethinylestradiol, werkt de oestrogeen-geïnduceerde toename van SHBG niet tegen, waardoor er een lager niveau van vrij testosteron in het serum ontstaat, vergeleken met de basislijn.

5.2 Pharmacokinetische eigenschappen

Norgestimaat

Absorptie: Norgestimaat wordt na de orale inname snel geabsorbeerd. Na enkelvoudige of meervoudige (drie cycli) toediening van norgestimaat/ethinylestradiol blijven de serumconcentraties van norgestimaat onder de kwantificatielimiet van de test (0,1 ng/mL). Metaboliëten van norgestimaat, norelgestromin en norgestrel worden gevonden in meetbare concentraties in circulatie, waarbij de maximale serumniveaus ongeveer 1,5 uur na toediening worden bereikt. Toename in C_{max} en AUC voor norelgestromin staat in proportie tot de dosis na toediening van 180 tot 0,250 mg norgestimaat.

Distributie: Norelgestromin en norgestrel zijn sterk (>97%) gebonden aan de plasma-eiwitten. Norelgestromin is gebonden aan albumine maar niet aan SHBG, terwijl norgestrel primair verbonden is aan SHBG maar veel minder aan albumin.

Studies hebben aangetoond dat het gebrek aan binding van norelgestromin aan SHBG uniek is vergeleken met andere progestagenen in orale anticonceptiva en een belangrijke rol speelt aan het verbeteren van zijn biologische activiteit. Daarentegen is de norgestrel die uit het norgestimaat wordt gevormd, grotendeels gebonden aan SHBG, wat zijn biologische activiteit beperkt.

Biotransformatie: Norgestimaat wordt snel gemetaboliseerd door first-pass (darm en/of lever) mechanismen naar norelgestromin (pieks serumconcentraties waargenomen binnen 2 uur) en norgestrel, die beide farmacologisch actieve progestagenen zijn.

Eliminatie: Zowel norelgestromin en norgestrel worden vervolgens gemetaboliseerd en de metabolieten worden afgevoerd via de urine en de feces. De eliminatiehalfwaardetijden bij steady-state waren 24,9 uur voor norelgestromin en 45 uur voor norgestrel. Na toediening van ¹⁴C-norgestimaat werd 47% van de toegediende radioactiviteit in de urine geëlimineerd en 37% in de ontlasting.

Steady-state-pharmacokinetiek: Na toediening van 0,250 mg norgestimaat/0,035 mg ethinylestradiol was het gemiddelde AUC 0-24 bij steady-state, gebaseerd op niet-SHBG-gebonden serumniveaus, 18,1 h·ng/mL voor norelgestromin en 3,64 h·ng/mL voor norgestrel. De AUC voor norgestrel na toediening van 0,250 mg norgestimaat/0,035 mg ethinylestradiol, komt overeen met de blootstelling na een dosis levonorgestrel van ongeveer 30 microgram in combinatie met ethinylestradiol.

Ethinylestradiol

Absorptie: ethinylestradiol wordt na orale inname snel opgenomen. De serumconcentraties van ethinylestradiol zijn binnen 0,5 uur na dosering meetbaar en bereiken ongeveer 1,2 uur na dosering een piekniveau.

Distributie: Ethinylestradiol wordt sterk gebonden aan serumalbumine.

Biotransformatie: Ethinylestradiol wordt gemetaboliseerd tot verschillende gehydroxyleerde metabolieten en hun glucuronide- en sulfaatconjugaten.

Eliminatie: Ethinylestradiol wordt vervolgens gemetaboliseerd en de metabolieten worden afgevoerd via de urine en de feces. De eliminatiehalfwaardetijdwaarden bij steady-state waren van 10 tot 15 uur voor ethinylestradiol.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Afgezien van de verwachte effecten op de voortplanting duiden niet-klinische gegevens niet op specifieke risico's voor mensen wanneer het product volgens de doseerinstructies wordt gebruikt. Deze conclusie is gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, en reproductietoxiciteit. Het moet echter in gedachten worden gehouden dat sekssteroïden het risico op groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

lactose
magnesiumstearaat (E470b)
gepregelaatiniseerd zetmeel
crospovidon (E1202)
indigotine (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Strip van PVC/PVDC/aluminiumfolie. Elke strip bevat 21 tabletten.

De buitenverpakking bevat 1x21, 3x21, 6x21 of 13x21 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

EFFIK Benelux NV/SA
Lenniksebaan 451
1070 Anderlecht (Brussel)
België

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

BE571440

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/09/2020

Datum van verlenging van de vergunning: 20/12/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Herzieningsdatum : 02/2025

Goedkeuringsdatum: 05/2025
