

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myloop 0,120 mg/0,015 mg per 24 uur, hulpmiddel voor vaginaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Myloop bevat 11,7 mg etonogestrel en 2,7 mg ethinylestradiol. De ring heeft een gemiddelde afgifte van 0,120 mg etonogestrel en 0,015 mg ethinylestradiol per 24 uur, gedurende een periode van drie weken.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Hulpmiddel voor vaginaal gebruik.

Myloop is een flexibele, transparante en kleurloos tot bijna kleurloze ring, en heeft een uitwendige diameter van 54 mm en een dwarsdoorsnede van 4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie

Myloop is bestemd voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De veiligheid en werkzaamheid zijn onderzocht bij vrouwen tussen de 18 en 40 jaar.

Bij de beslissing om Myloop voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze tromboembolie (VTE) en hoe het risico op VTE met Myloop zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHA's) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Om de anticonceptieve werking van Myloop te bewerkstelligen, moet Myloop gebruikt worden volgens de instructies (zie 'Hoe Myloop gebruiken' en 'Hoe starten met Myloop').

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Myloop bij adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet onderzocht.

Wijze van toediening

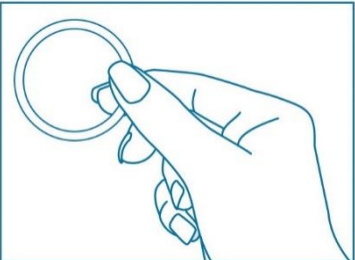
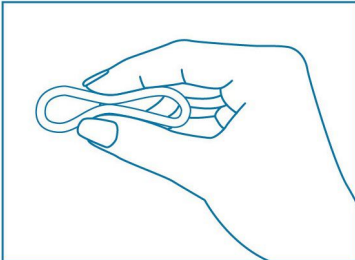
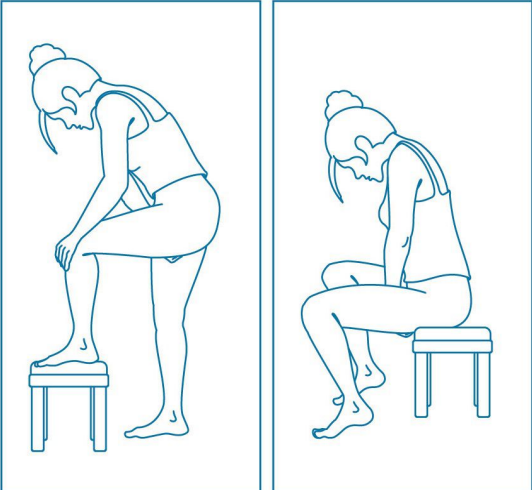
HOE MYLOOP GEBRUIKEN?

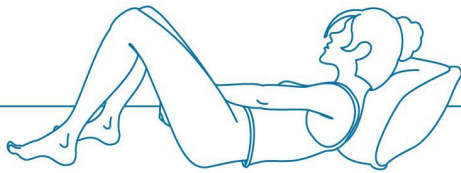


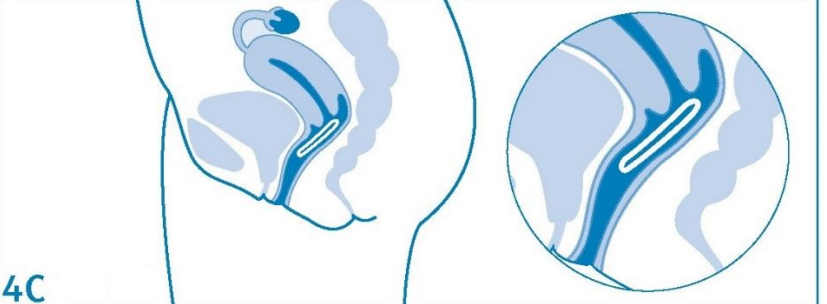
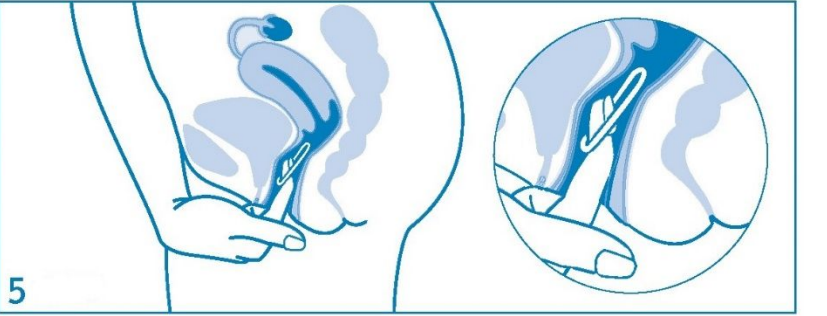
Myloop kan door de vrouw zelf in de vagina worden ingebracht. De arts dient de vrouw te instrueren hoe Myloop ingebracht en verwijderd moet worden. Voor het inbrengen van de ring moet de vrouw een positie kiezen die het meest comfortabel is voor haar, bijvoorbeeld staand met één been omhoog, gehurkt, of liggend. Myloop moet worden samengedrukt en hoog in de vagina worden ingebracht totdat de ring comfortabel zit. De exacte locatie van Myloop in de vagina is niet belangrijk voor de anticonceptieve werking van de ring (zie afbeeldingen 1-4).

Nadat Myloop ingebracht is (zie ‘Hoe starten met Myloop’) dient de ring gedurende een periode van drie weken onafgebroken in de vagina te blijven. Adviseer de vrouw om regelmatig de aanwezigheid van Myloop in de vagina te controleren (bijvoorbeeld voor en na geslachtsgemeenschap). Als Myloop per ongeluk wordt verwijderd, dient de vrouw de instructies te volgen als beschreven in rubriek 4.2 ‘Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest’ (voor meer informatie, zie ook rubriek 4.4 ‘Expulsie’). Na deze drie weken moet Myloop worden verwijderd op dezelfde dag van de week als waarop de ring werd ingebracht. Na een ringvrije periode van een week moet een nieuwe ring ingebracht worden (*bijvoorbeeld, als Myloop op een woensdag om ongeveer 22.00 u wordt ingebracht moet de ring drie weken later op woensdag om ongeveer 22.00 u weer verwijderd worden. De woensdag daarop moet een nieuwe ring ingebracht worden*). Myloop kan verwijderd worden door de wijsvinger door de ring te haken of door de ring tussen wijs- en middelvinger te nemen en deze er dan uit te trekken (afbeelding 5). De gebruikte ring moet terug in het zakje worden gedaan (buiten het bereik van kinderen en huisdieren houden) en worden weggegooid zoals aangegeven in rubriek 6.6. Twee tot drie dagen na het verwijderen van Myloop begint gewoonlijk een onttrekkingsbloeding, die mogelijk nog niet voorbij is op de dag dat een nieuwe ring ingebracht moet worden.

Gebruik met andere vrouwelijke vaginale barrièremethoden

Myloop kan de juiste plaatsing en positionering beïnvloeden van bepaalde barrièremethoden voor de vrouw zoals een pessarium, cervixkapje of vrouwencondoom. Deze anticonceptiemethoden moeten niet als back-upmethode met Myloop gebruikt worden.

<p>Afbeelding 1</p> 	<p>Haal Myloop uit het sacht.</p>
<p>Afbeelding 2</p> 	<p>Druk de ring samen.</p>
<p>Afbeelding 3</p> 	<p>Kies een comfortabele positie om de ring in te brengen.</p>

		
<p>Afbeelding 4</p>		<p>Breng de ring met de ene hand in de vagina (afbeelding 4A). Indien nodig kunnen de schaamlippen met de andere hand gespreid worden.</p> <p>Duw de ring door tot hoog in de vagina totdat deze comfortabel zit (afbeelding 4B).</p> <p>Laat de ring 3 weken zitten (afbeelding 4C).</p>
		
		
		
<p>Afbeelding 5</p>		<p>Myloop kan verwijderd worden door de wijsvinger door de ring te haken of door de ring tussen wijs- en middelvinger te nemen en deze er dan uit te trekken.</p>
		

HOE STARTEN MET MYLOOP?

Geen hormonaal anticonceptivum in de voorafgaande cyclus

Myloop dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus te worden ingebracht (dat is op de eerste dag van de menstruatie). Het is ook mogelijk om op de tweede tot vijfde dag te beginnen maar in dat geval

wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van de eerste cyclus waarin Myloop wordt gebruikt aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

Overschakelen van een ander combinatie hormonaal anticonceptivum

De vrouw moet Myloop uiterlijk inbrengen op de dag na de gebruikelijke tabletvrije, pleistervrije periode of na inname van de laatste placebotablet van het voorafgaande combinatie hormonaal anticonceptivum.

Indien de vrouw haar vorige methode consequent en correct heeft toegepast en het redelijkerwijs zeker is dat zij niet zwanger is, mag ze bovendien op iedere dag van de cyclus van haar vorige combinatie hormonaal anticonceptivum overschakelen op Myloop.

In geen geval mag de hormoonvrije periode van haar vorige methode verlengd worden tot voorbij de aanbevolen duur.

Overschakelen van een progestageenmethode (minipil, injectiepreparaat of implantaat) of van een progestageenafgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw mag overschakelen van de minipil wanneer zij wil (van een implantaat of IUS op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar moet in al deze gevallen tijdens de eerste 7 dagen van Myloop gebruik aanvullend een barrièremiddel gebruiken.

Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw kan direct beginnen; in dit geval hoeven geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen. Als onmiddellijk starten niet wenselijk is, moet de vrouw het advies volgen zoals beschreven onder 'Geen hormonaal anticonceptivum in de voorafgaande cyclus'. De vrouw moet dan wel geadviseerd worden om in de tussentijd een andere anticonceptiemethode te gebruiken.

Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.

Aangeraden wordt om te starten tijdens de vierde week na de bevalling of na een abortus in het tweede trimester. Als een vrouw later begint, dan wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Als er echter al geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, dan moet eerst een eventuele zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met Myloop begint.

AFWIJKINGEN VAN HET AANBEVOLEN GEBRUIK

De anticonceptieve werking en de cycluscontrole kunnen verminderd zijn als de vrouw van het aanbevolen gebruik afwijkt. Om vermindering van de anticonceptieve werking te voorkomen, kan bij afwijkend gebruik het volgende advies gegeven worden:

□ **Wat te doen bij een te lange ringvrije periode**

De vrouw moet een nieuwe ring inbrengen zodra ze eraan denkt. Gedurende 7 dagen moet aanvullend een barrièremiddel, zoals een mannencondoom, worden gebruikt. Als in de ringvrije periode geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden dan moet rekening gehouden worden met een mogelijke zwangerschap. Hoe langer de ringvrije periode, hoe groter de kans op een zwangerschap.

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

Myloop dient gedurende een periode van drie weken onafgebroken in de vagina te blijven. Mocht de ring toch uit de vagina raken, dan kan deze worden afgespoeld met koud tot handwarm water (niet heet) en dient deze direct te worden teruggeplaatst.

Als Myloop **korter dan 3 uur** uit de vagina is geweest, dan is de anticonceptieve werking van de ring niet verminderd. De vrouw moet de ring zo snel mogelijk opnieuw inbrengen, maar uiterlijk binnen 3 uur.

Als de ring **in de 1^e of 2^e week langer dan 3 uur** uit de vagina is geweest, of wanneer dit vermoed wordt, dan kan de anticonceptieve werking van de ring verminderd zijn. De vrouw moet de ring

opnieuw inbrengen zodra zij eraan denkt. Daarnaast moet zij aanvullend een barrièremiddel zoals een mannencondoom gebruiken totdat de ring minstens 7 dagen aaneengesloten in de vagina heeft gezeten. Hoe langer Myloop buiten de vagina is geweest en hoe dichterbij de normale ringvrije periode plaatsvond, hoe groter het risico op zwangerschap is.

Als de ring **in de 3^e week langer dan 3 uur** uit de vagina is geweest, of wanneer dit vermoed wordt, dan kan de anticonceptieve werking van de ring verminderd zijn. De vrouw dient de betreffende ring niet meer te gebruiken en één van de volgende twee adviezen op te volgen:

- 1) Breng onmiddellijk een nieuwe ring in.
Let op, het inbrengen van een nieuwe ring betekent de start van een volgende 3-weekse gebruiksperiode. De vrouw ondervindt mogelijk geen onttrekkingsbloeding, maar tijdens het gebruik van de nieuwe ring kan een doorbraakbloeding of spotting optreden.
- 2) Wacht de onttrekkingsbloeding af en breng een nieuwe ring in binnen 7 dagen (7x 24 uur) nadat de vorige ring verwijderd of uit de vagina geraakt is.
Let op, deze mogelijkheid mag alleen gekozen worden wanneer de ring in de voorafgaande 7 dagen onafgebroken gebruikt is.

Als Myloop gedurende een onbekende tijd uit de vagina is geweest, moet aan de mogelijkheid van zwangerschap worden gedacht. Er moet dan eerst een zwangerschapstest gedaan worden voordat een nieuwe ring ingebracht wordt.

□ **Wat te doen bij langdurig ring-gebruik**

Hoewel dit niet het aangeraden gebruik is, is, zolang Myloop **tot maximaal 4 weken** gebruikt wordt, de anticonceptieve werking van Myloop nog steeds adequaat. De vrouw kan gewoon een ringvrije periode van 1 week aanhouden en vervolgens een nieuwe ring inbrengen. Als Myloop **langer dan 4 weken** gebruikt wordt, dan is de anticonceptieve werking van de ring mogelijk verminderd. Voordat een nieuwe ring wordt ingebracht moet een zwangerschap worden uitgesloten.

Als de vrouw zich niet aan het aanbevolen gebruik heeft gehouden en vervolgens geen onttrekkingsbloeding heeft in de daaropvolgende ringvrije periode, moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat een nieuwe Myloop wordt ingebracht.

DE MAANDELIJKSE BLOEDING UITSTELLEN OF BLIJVEND NAAR EEN ANDERE DAG VERPLAATSEN

Indien het in uitzonderlijke gevallen nodig is een maandelijkse bloeding **uit te stellen**, kan de vrouw zonder ringvrije periode starten met een nieuwe ring. De volgende ring kan weer drie weken gebruikt worden. De vrouw kan doorbraakbloeding of 'spotting' ervaren. Het gebruik van Myloop kan weer gewoon voortgezet worden na de gebruikelijke ringvrije periode van 1 week.

Om haar menstruatie te **verschuiven** naar een andere dag van de week dan de vrouw gewend is met haar huidige schema, kan ze worden geadviseerd om haar komende ringvrije te verkorten met zoveel dagen als ze wil. Hoe korter de ringvrije periode, hoe groter de kans dat ze geen onttrekkingsbloeding zal hebben, en dat er een doorbraakbloeding of spotting optreedt tijdens het gebruik van de volgende ring.

4.3 **Contra-indicaties**

CHA's mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van Myloop dan moet de ring onmiddellijk worden verwijderd.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE]).

- Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie.
- Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4).
- Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4).
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
 - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris).
 - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack (TIA)).
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolineantistoffen, 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 dislipoproteïnemie.
 - Bestaande of eerder doorgemaakte pancreatitis geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie.
 - Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
 - Bestaande levertumor (goed - of kwaadaardig) of een voorgeschiedenis hiervan.
 - Aanwezigheid of vermoeden van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen van de geslachtsorganen of de mammae indien onder invloed van geslachtshormonen.
 - Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
 - Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
 - Myloop is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

WAARSCHUWINGEN

Als een van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig is, moet de geschiktheid van Myloop met de vrouw besproken worden.

In het geval van verergering of eerste optreden van een 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 Myloop moet worden gestaakt.

1. Circulatoire aandoeningen

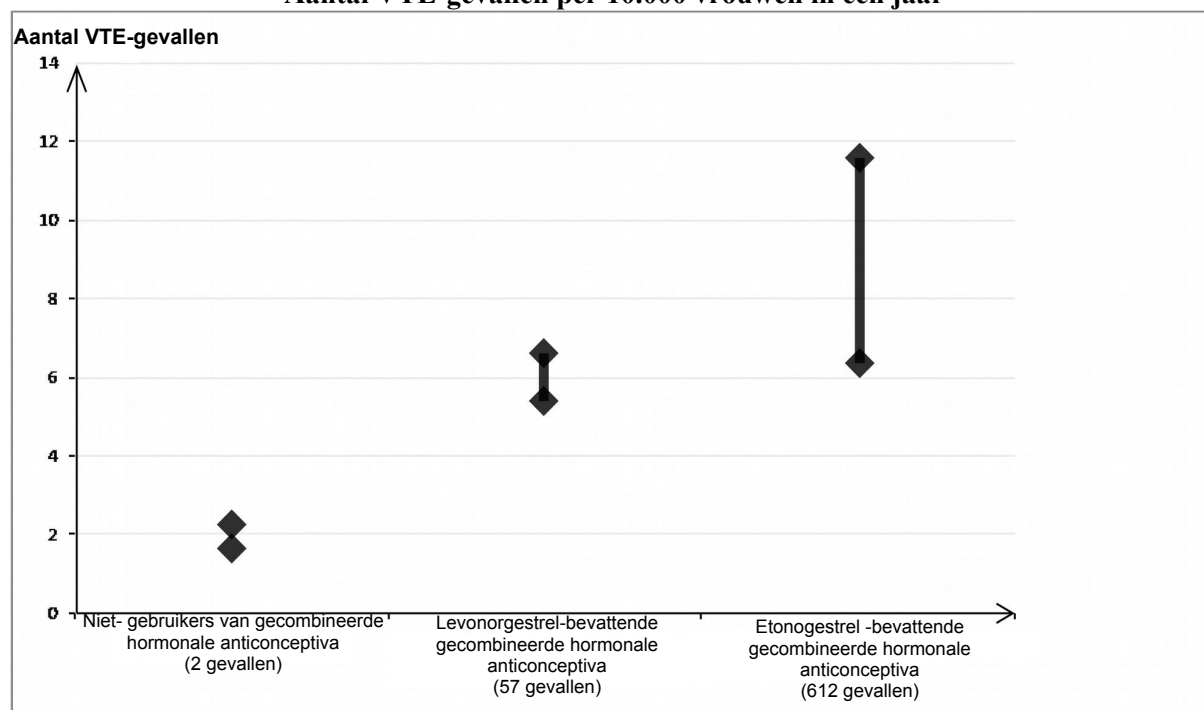
Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

- Het gebruik van elk gecombineerd hormonaal anticonceptivum (CHA) verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals Myloop, kunnen tot twee keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico op VTE mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Myloop, 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 enkele aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een**

gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.

- Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).
- Naar schatting zullen ongeveer 6¹ van de 10.000 vrouwen die een levonorgestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum met een lage dosis gebruiken, over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen. Er zijn inconsistente resultaten gevonden met betrekking tot het risico op VTE met Myloop vergeleken met levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva (waarbij de schattingen van het relatieve risico varieerden van geen stijging, RR = 0,96, tot een bijna tweevoudige stijging, RR = 1,90). Dit komt overeen met ongeveer 6 tot 12 VTE's in een jaar, onder 10.000 vrouwen die Myloop gebruiken.
- In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.
- VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar



- Zeer zelden is trombose gemeld bij gebruikers van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum in andere bloedvaten, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën.

Risicofactoren voor VTE

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

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

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

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 heup, 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 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 Myloop niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (veneuze trombo- embolie ooit opgetreden bij broers, zussen of ouders, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 ^e jaar)	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 gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte.
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar.

- Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.
- Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over “Zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

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

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

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

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

Andere tekenen van 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. TIA [transiënte ischemische aanval], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE

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

Tabel: Risicofactoren voor ATE

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

Symptomen van ATE

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

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

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;

- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen;
- plotselinge moeite met zien in één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- verminderd bewustzijn, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

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

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

- pijn, ongemak, druk, zwaar gevoel, beklemmend 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.
- In geval van vermoede of bevestigde VTE of ATE moet het gebruik van het gecombineerde hormonale anticonceptivum worden gestaakt. Er moet worden gestart met een andere, geschikte anticonceptiemethode wegens de teratogeniteit van anticoagulantia (coumarinederivaten).

2. Tumoren

- Epidemiologische studies geven aan dat langdurig gebruik van OAC's een risicofactor vormt voor het optreden van cervixcarcinoom bij vrouwen die met het humaan papillomavirus (HPV) geïnfecteerd zijn. Er bestaat echter onduidelijkheid over de mate waarin dit is toe te schrijven aan versturende factoren (bijv. verschillen in het aantal seksuele partners of het gebruik van barrièremiddelen). Er zijn geen epidemiologische gegevens beschikbaar over het risico van cervixcarcinoom bij gebruiksters van Myloop (zie rubriek 4.4 Medisch onderzoek en controle).
- Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft laten zien dat bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd (RR = 1,24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico op borstkanker. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt. Het waargenomen verhoogde risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker in combinatie-OAC gebruiksters, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide.
- In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van combinatie-OAC's goedaardige levertumoren gemeld, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen die Myloop gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding.

3. Andere aandoeningen

- Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een familiegeschiedenis hiervan, kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan als zij hormonale anticonceptiva gebruiken.
- Hoewel voor veel vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk worden gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Een

definitieve relatie tussen het gebruik van hormonale anticonceptiva en klinische hypertensie is niet aangetoond. Indien zich tijdens het Myloop-gebruik een aanhoudende klinisch relevante hypertensie ontwikkelt, dient het gebruik van de ring voorzichtigheidshalve te worden gestaakt en dient de arts de verhoogde bloeddruk te behandelen. Waar nodig mag het gebruik van Myloop worden hervat als met antihypertensieve therapie normale bloeddrukwaarden kunnen worden bereikt.

- Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van hormonale anticonceptiva, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van hormonale anticonceptiva: geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus; galsteenvorming; porfyrie; systemische lupus erythematodes; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem uitlokken of verergeren.
- Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het Myloop gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatiche geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, dient het gebruik van de ring te worden gestaakt.
- Hoewel oestrogenen en progestagenen een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt bij diabetespatiënten die een hormonaal anticonceptivum gebruiken. Echter, vrouwen met diabetes moeten zorgvuldig worden gecontroleerd, vooral in de eerste maanden van gebruik van Myloop.
- Er is melding gemaakt van het ontstaan of verslechtering van de ziekte van Crohn en ulceratieve colitis tijdens het gebruik van hormonale anticonceptiva, maar het bewijs voor een verband is niet overtuigend.
- Chloasma kan soms voorkomen, met name bij vrouwen met een geschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze Myloop gebruiken.
- Als een vrouw last heeft van een van de volgende aandoeningen kan ze Myloop mogelijk niet goed inbrengen of de ring verliezen: prolaps van de cervix uteri, cystokele en/of rectokele, ernstige of chronische obstipatie.
Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarbij Myloop onbedoeld in de urethra is ingebracht, en mogelijk in de blaas terecht is gekomen. Daarom zou een verkeerde positionering van Myloop moeten worden overwogen als alternatief bij de differentiaaldiagnose bij cystitis-achtige klachten.
- Het kan voorkomen dat vrouwen last krijgen van vaginitis tijdens het gebruik van Myloop. Er zijn geen aanwijzingen dat de werkzaamheid van Myloop beïnvloed wordt door de behandeling van vaginitis of dat Myloop een effect heeft op de behandeling van vaginitis (zie rubriek 4.5).
- Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarbij de ring vastkleefde aan vaginaal weefsel waardoor verwijdering door een arts noodzakelijk was. In sommige gevallen waarbij het weefsel over de ring was gegroeid, kon de ring verwijderd worden door de ring door te knippen zonder het bovenliggende vaginale weefsel in te snijden.
- 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 EN CONTROLE

Voordat met Myloop wordt begonnen of wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische geschiedenis (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 Myloop 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 hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hivinfecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

VERMINDERDE BETROUWBAARHEID

De betrouwbaarheid van Myloop kan verminderd zijn bij afwijken van het aanbevolen gebruik (rubriek 4.2) of als gelijktijdig andere geneesmiddelen worden gebruikt die de plasmaconcentratie van ethinylestradiol en/of etonogestrel verlagen (rubriek 4.5).

VERMINDERDE CYCLUSCONTROLE

Onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) kan optreden tijdens het gebruik van Myloop. Als onregelmatig bloedverlies optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren en Myloop volgens de aanwijzingen gebruikt is, moet rekening gehouden worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan eventueel curettage betekenen.

Bij sommige vrouwen kan het vóórkomen dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de ringvrije periode. Als Myloop volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 is gebruikt, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als Myloop echter niet volgens deze aanwijzingen is gebruikt 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 de ring wordt voortgezet.

BLOOTSTELLING VAN DE MAN AAN ETHINYLESTRADIOL EN ETONOGESTREL

Er is geen onderzoek verricht naar de mate waarin de mannelijke seksuele partner via absorptie door de penis aan ethinylestradiol en etonogestrel wordt blootgesteld, of naar de mogelijke farmacologische rol hiervan.

GEBROKEN RINGEN

In zeer zeldzame gevallen is gemeld dat Myloop tijdens het gebruik brak (zie rubriek 4.5). Vaginaal letsel geassocieerd met het breken van de ring is gemeld. De vrouw wordt geadviseerd de gebroken ring te verwijderen en zo snel mogelijk een nieuwe ring in te brengen. Daarnaast dient zij gedurende de volgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken (bijvoorbeeld mannencondoom). De mogelijkheid van een zwangerschap moet worden overwogen en de vrouw dient contact op te nemen met haar arts.

EXPULSIE

Het is gemeld dat Myloop uit de vagina kan raken, bijvoorbeeld als de ring niet juist is ingebracht, tijdens het verwijderen van een tampon, tijdens geslachtsgemeenschap, of in het geval van hevige of chronische obstipatie. Langdurige expulsie kan zwangerschap en/of doorbraakbloedingen tot gevolg hebben. De vrouw dient daarom geadviseerd te worden regelmatig de aanwezigheid van Myloop te verifiëren en zodoende de werkzaamheid zeker te stellen (bijvoorbeeld voor en na geslachtsgemeenschap).

Als Myloop per ongeluk uit de vagina is geweest voor **minder dan 3 uur**, is de anticonceptieve werking van de ring niet verminderd. De vrouw dient de ring af te spoelen met koud tot handwarm water (niet heet) en deze zo snel mogelijk opnieuw in te brengen, maar uiterlijk binnen 3 uur. Als de ring **langer dan 3 uur** uit de vagina is geweest, of wanneer dit vermoed wordt, kan de anticonceptieve werking van de ring verminderd zijn. In dat geval dient de vrouw het overeenkomstige advies, zoals weergegeven in rubriek 4.2 'Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest', op te volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN

Let op: Raadpleeg voor mogelijke interacties de productinformatie van gelijktijdig voorgeschreven geneesmiddelen.

Effecten van andere geneesmiddelen op Myloop

Interacties met geneesmiddelen of kruidenmiddelen die microsomale enzymen induceren, kunnen leiden tot verhoogde klaring van geslachtshormonen en dat kan leiden tot doorbraakbloedingen en/of zwangerschap.

Behandelstrategie

Enzyminductie kan al na een paar dagen behandeling optreden. De maximale enzyminductie wordt meestal waargenomen binnen een paar weken. Nadat de behandeling is gestopt kan de enzyminductie ongeveer 4 weken aanhouden.

Kortetermijnbehandeling

Vrouwen die geneesmiddelen of kruidenmiddelen gebruiken die enzymen induceren, moeten tijdelijk naast Myloop een barrière- of andere anticonceptiemethode gebruiken.

Let op: Myloop mag niet gebruikt worden met een pessarium, cervixkapje of een vrouwencondoom. De barrièremethode moet gedurende de gehele periode van gelijktijdig gebruik van deze middelen gebruikt worden en gedurende 28 dagen na de beëindiging ervan. Als de gelijktijdige behandeling langer dan de ringcyclus van 3 weken duurt, moet de volgende ring direct zonder toepassing van de ringvrije periode ingebracht worden.

Langetermijnbehandeling

Bij vrouwen die langdurig behandeld worden met leverenzym-inducerende geneesmiddelen, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aanbevolen.

De volgende interacties zijn in de literatuur gemeld.

Stoffen die de klaring van gecombineerde hormonale anticonceptiva verhogen

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen of kruidenmiddelen die microsomale enzymen induceren, in het bijzonder de cytochroom P450 enzymen (CYP), wat kan leiden tot een verhoogde klaring die de plasmaconcentraties van geslachtshormonen vermindert. Hierdoor kan de betrouwbaarheid van gecombineerde hormonale anticonceptiva, waaronder Myloop, verminderen. Dergelijke middelen zijn onder andere fenytoïne, fenobarbital, primidon, bosentan, carbamazepine, rifampicine, en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine, sommige hiv-proteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir) en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (bijvoorbeeld efavirenz) en de producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van gecombineerde hormonale anticonceptiva

Wanneer gelijktijdig gegeven met hormonale anticonceptiva, kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers (bijvoorbeeld nelfinavir) en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (bijvoorbeeld nevirapine) en/of combinaties met HCV-geneesmiddelen (bijvoorbeeld boceprevir, telaprevir), de plasmaconcentraties van progestagenen, waaronder etonogestrel of oestrogeen, verhogen of verlagen. Het netto-effect van deze veranderingen kan in enkele gevallen klinisch relevant zijn.

Stoffen die de klaring van gecombineerde hormonale anticonceptiva verlagen

Gelijktijdig gebruik van sterke (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, claritromycine) of matige (bijvoorbeeld fluconazol, diltiazem, erytromycine) CYP3A4-remmers, kunnen de serumconcentraties van estrogenen of progestagenen, waaronder etonogestrel, verhogen.

Er zijn meldingen geweest van het breken van de ring bij gelijktijdig gebruik van intravaginale middelen, waaronder antimycotica, antibiotica en glijmiddelen (zie rubriek 4.4 'Gebroken ringen'). Op grond van farmacokinetische gegevens is het onwaarschijnlijk dat vaginaal toegediende antimycotica en spermiciden de anticonceptieve werking en veiligheid van Myloop zullen beïnvloeden.

Hormonale anticonceptiva kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Hierdoor kunnen de concentraties in plasma en weefsel stijgen (bijvoorbeeld ciclosporine) of dalen (bijvoorbeeld lamotrigine).

Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C-virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3).

Daarom moeten Myloop-gebruiksters overgaan op een alternatieve anticonceptiemethode (bijvoorbeeld alleen progestageen anticonceptie of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen wordt begonnen. Myloop kan opnieuw worden gebruikt 2 weken na het voltooiën van de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen.

LABORATORIUMBEPALINGEN

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan de resultaten van bepaalde laboratoriumtesten, waardoor biochemische parameters van lever, schildklier, bijnier- en nierfunctie, plasmaconcentraties van dragereiwitten (bijvoorbeeld corticosteroïdbindend globuline en geslachtshormoonbindend globuline), lipiden- / lipoproteïne fracties, parameters van koolhydraatmetabolisme en parameters van bloedstolling en fibrinolyse beïnvloeden. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik.

INTERACTIES MET TAMPONS

Farmacokinetische gegevens laten zien dat het gebruik van tampons geen effect heeft op de systemische opname van de hormonen die door Myloop afgegeven worden. In zeldzame gevallen zou Myloop uit de vagina kunnen raken terwijl een tampon verwijderd wordt (zie rubriek 4.2 'Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest').

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoedingVruchtbaarheid

Myloop is geïndiceerd voor het voorkomen van een zwangerschap. Als de vrouw wil stoppen met het gebruik van Myloop omdat zij zwanger wenst te worden, wordt haar geadviseerd te wachten tot zij een natuurlijke menstruatie heeft gehad voordat zij probeert zwanger te worden, omdat dit haar zal helpen om uit te rekenen wanneer haar baby geboren zal worden.

Zwangerschap

Myloop is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap. Indien gedurende het gebruik van Myloop zwangerschap optreedt, moet de ring verwijderd worden. Uitgebreid epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat er geen verhoogd risico bestaat op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeders combinatie-OAC's hadden gebruikt in de periode voorafgaande aan de zwangerschap.

Evenmin was er sprake van teratogene afwijkingen in gevallen waarin combinatie-OAC's onbedoeld waren gebruikt in het begin van de zwangerschap.

Een klinische studie bij een klein aantal vrouwen heeft aangetoond dat, ondanks de vaginale route van toediening, de intra-uteriene concentraties van de anticonceptieve steroïden in Myloop vergelijkbaar zijn met de niveaus die bij combinatie-OAC gebruiksters gezien worden (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende het verloop van zwangerschappen welke aan Myloop zijn blootgesteld.

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

Borstvoeding

De lactatie kan worden beïnvloed door oestrogenen omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en een effect kunnen hebben op de samenstelling. Daarom wordt het gebruik van Myloop in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen worden uitgescheiden met de melk, maar er is geen bewijs dat dit een nadelige invloed heeft op de gezondheid van het kind.

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

Myloop heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen in klinische onderzoek met Myloop waren hoofdpijn, vaginale infecties en vaginale afscheiding, elk gemeld bij 5-6% van de vrouwen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

Ook andere ongewenste effecten zijn gerapporteerd bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruiken: hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

Bijwerkingen die gerapporteerd zijn in klinische studies, observationele studies, of tijdens postmarketing toezicht met Myloop zijn vermeld in de onderstaande tabel. De meest aangewezen MedDRA-term om een bepaalde bijwerking te beschrijven is vermeld.

Alle bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan- klassen	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend¹
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaginale infectie	Cervicitis, cystitis, urineweginfectie		
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoelighedsreacties waaronder anafylaxie Verergering van de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Toegenomen eetlust		
Psychische stoornissen	Depressie, verminderd libido	Invloed op labiliteit, stemmingsveranderingen,		

Stelsel/orgaan- klassen	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend ¹
		stemmingswisselingen		
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn, migraine	Duizeligheid, hypo- esthesie		
Oogaandoeningen		Visuele stoornis		
Bloedvat- aandoeningen		Opvlieger	Veneuze trombo- embolie, arteriële tromp- embolie	
Maag- darmstelselaandoe- ningen	Buikpijn, misselijkheid	Abdominale distensie, diarree, braken, constipatie		
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Acne	Alopecia, eczeem, pruritus, huiduitslag, urticaria		Chloasma
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Rugpijn, spierspasmen, pijn in extremiteit		
Nier- en urine- aandoeningen		Dysurie, dringende urinelozing, pollakisurie		
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen	Borstgevoeligheid , genitale vrouwelijke pruritus, dysmenorroe, pijn in de onderbuik, vaginale afscheiding	Amenorroe, gevoelige borsten, borstvergroting, borstgezwel, cervicale poliep, coïtale bloeding, dyspareunie, ectropion van de cervix, fibrocystische borstziekte, menorrhagie, metrorragie, bekkenongemak, premenstrueel syndroom, baarmoederspasmus, vaginaal brandend gevoel, vaginale geur, vaginale pijn, vulvovaginaal ongemak, vulvovaginaal droogte	Galactorro- e	Penisaandoeningen bij partner
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen		Vermoeidheid, prikkelbaarheid, malaise, oedeem, gevoel van vreemd lichaam		Groei van weefsel over de ring
Onderzoeken	Gewichtstoename	Bloeddruk verhoogt		
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties	Ongemak ten gevolge van de vaginale ring, uitgedreven vaginale ring	Complicatie ten gevolge van de vaginale ring		Vaginaal letsel geassocieerd met het breken van de ring

¹ ongewenste effecten die spontaan gemeld zijn.

Hormoongevoelige tumoren (bijvoorbeeld levertumoren, borstkanker) zijn gerapporteerd in verband met gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva. Voor meer informatie zie rubriek 4.4.

In zeer zeldzame gevallen is gemeld dat Myloop tijdens het gebruik brak (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Interacties

Doorbraakbloedingen en/of zwangerschap kunnen het gevolg zijn van interacties van andere geneesmiddelen (enzyminducerende middelen) met hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke effecten van een overdosis aan hormonale anticonceptiva. Symptomen die in dit geval mogelijk kunnen optreden zijn: misselijkheid, braken en, bij jonge meisjes, lichte vaginale bloeding. Er bestaat geen antidotum en verdere behandeling is alleen symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige gynaecologische middelen, intravaginale anticonceptiva, vaginale ring met progestageen en oestrogeen ATC-code: G02BB01

Werkingsmechanisme

Myloop bevat etonogestrel en ethinylestradiol. Etonogestrel is een progestageen afgeleid van 19-nortestosteron en bindt met hoge affiniteit aan progesteronreceptoren in de doelorganen.

Ethinylestradiol is een oestrogeen dat in veel anticonceptiva gebruikt wordt. Het anticonceptieve effect van een ring met etonogestrel/ethinylestradiol is gebaseerd op verschillende mechanismen, waarvan de belangrijkste de remming van de eisprong is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies zijn wereldwijd (Verenigde Staten, EU en Brazilië) uitgevoerd bij vrouwen tussen de 18 en de 40 jaar. Uit deze studies blijkt dat de anticonceptieve werking van Myloop op zijn minst gelijkwaardig is aan die van andere combinatie-OAC's. De volgende tabel toont de Pearl Indices (het aantal zwangerschappen per 100 vrouwjaren gebruik) die gevonden zijn tijdens de klinische studies met een ring met etonogestrel/ethinylestradiol.

Analysemethode	Pearl Index	95 % BI	Aantal cycli
ITT (gebruikster + methode falen)	0,96	0,64-1,39	37.977
PP (methode falen)	0,64	0,35-1,07	28.723

Bij gebruik van de hoger gedoseerde combinatie-OAC's (0,05 mg ethinylestradiol) is het risico op endometrium en ovariumkanker verminderd. Of dit ook geldt voor de lager gedoseerde anticonceptiva zoals een ring met etonogestrel/ethinylestradiol moet nog worden bevestigd.

BLOEDINGSPATROON

Een grote vergelijkende studie met een 150/30 µg levonorgestrel/ethinylestradiol OAC (n = 512 vs. n = 518) waarin het vaginale bloedingspatroon gedurende 13 cycli werd gevolgd, liet voor een ring met etonogestrel/ethinylestradiol een lage incidentie van doorbraakbloedingen en spotting zien (2,0 %-6,4 %). Bovendien bleef bij de meeste vrouwen het optreden van vaginale bloedingen beperkt tot de ringvrije periode (58,8-72,8 %).

EFFECT OP BOTMINERAALDICHTHEID

De effecten van een ring met etonogestrel/ethinylestradiol (n = 76) op de botmineraaldichtheid (BMD) werden onderzocht in vergelijking met een niet-hormonale intra-uterine contraceptieve device (IUD) (n

= 31) bij vrouwen gedurende een periode van 2 jaar. Er werden geen nadelige effecten op de botmineraaldichtheid waargenomen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van een ring met etonogestrel/ethinylestradiol bij adolescenten onder de 18 jaar zijn niet onderzocht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Etonogestrel

Absorptie

Het door een ring met etonogestrel/ethinylestradiol afgegeven etonogestrel wordt snel geabsorbeerd door de vaginale mucosa. De maximale etonogestrel serumconcentratie van ongeveer 1700 pg/ml wordt ongeveer 1 week na inbrengen bereikt. De serumconcentraties vertonen kleine fluctuaties en nemen langzaam af tot ongeveer 1600 pg/ml na 1 week, 1500 pg/ml na 2 weken en 1400 pg/ml na 3 weken van gebruik. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 100 %, hetgeen hoger is dan na orale toediening. Bij een klein aantal vrouwen werd tijdens gebruik van een ring met etonogestrel/ethinylestradiol of een OAC met 0,150 mg desogestrel en 0,020 mg ethinylestradiol, de cervicale en intrauteriene etonogestrel concentratie gemeten. De waargenomen concentraties waren vergelijkbaar.

Distributie

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

Biotransformatie

Etonogestrel wordt gemetaboliseerd via de bekende routes voor steroïdmetabolisme. De schijnbare klaring van etonogestrel uit serum is ongeveer 3,5 l/u. Er is geen directe interactie gevonden met het gelijktijdig toegediende ethinylestradiol.

Eliminatie

De serumconcentratie van etonogestrel neemt in twee fasen af. De terminale eliminatiefase wordt gekarakteriseerd door een halfwaardetijd van ongeveer 29 uur. Etonogestrel en zijn metabolieten worden uitgescheiden met een urine/galverhouding van ongeveer 1,7:1. De halfwaardetijd voor de uitscheiding van de metabolieten is ongeveer 6 dagen.

Ethinylestradiol

Absorptie

Het door een ring met etonogestrel/ethinylestradiol afgegeven ethinylestradiol wordt snel geabsorbeerd door de vaginale mucosa. De maximale ethinylestradiol serumconcentratie van ongeveer 35 pg/ml wordt ongeveer 3 dagen na inbrengen bereikt en neemt vervolgens langzaam af tot ongeveer 19 pg/ml na 1 week, 18 pg/ml na 2 weken en 18 pg/ml na 3 weken van gebruik. De maandelijkse systemische ethinylestradiol blootstelling ($AUC_{0-\infty}$) met een ring met etonogestrel/ethinylestradiol is 10,9 ng.u/ml. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 56 %, hetgeen vergelijkbaar is met die na orale toediening van ethinylestradiol. Bij een klein aantal vrouwen werd tijdens gebruik van een ring met etonogestrel/ethinylestradiol of een 0,150 mg desogestrel en 0,020 mg ethinylestradiol OAC, de cervicale en intra-uteriene ethinylestradiol concentratie gemeten. De waargenomen concentraties waren vergelijkbaar.

Distributie

Ethinylestradiol is sterk maar aspecifiek gebonden aan serumalbumine. Het schijnbare verdelingsvolume van ethinylestradiol is ongeveer 15 l/kg.

Biotransformatie

Ethinylestradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering maar er wordt een grote variëteit aan gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd. Deze komen voor als vrije metabolieten en als glucuronide- en sulfaatconjugaten. De schijnbare klaring is ongeveer 35 l/u.

Eliminatie

De serumconcentratie van ethinylestradiol neemt af in 2 fasen. De terminale eliminatiefase wordt gekarakteriseerd door een grote individuele variatie in halfwaardetijd, resulterend in een halfwaardetijd met een mediaan van ongeveer 34 uur. Er wordt geen onveranderd ethinylestradiol uitgescheiden. De metabolieten van ethinylestradiol worden uitgescheiden met een urine /gal verhouding van 1,3:1. De halfwaardetijd voor de uitscheiding van metabolieten is ongeveer 1,5 dag.

SPECIALE POPULATIES

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van een ring met etonogestrel/ethinylestradiol is niet onderzocht bij gezonde postmenarchale vrouwelijke adolescenten onder de 18 jaar.

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het effect van leveraandoeningen op de farmacokinetiek van een ring met etonogestrel/ethinylestradiol. Echter, steroïdhormonen kunnen slecht gemetaboliseerd worden door vrouwen met een verminderde leverfunctie.

Etnische groepen

Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd om de farmacokinetiek bij etnische groepen te onderzoeken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens met ethinylestradiol en etonogestrel laten geen bijzonder risico voor de mens zien op basis van conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit, anders dan die al bekend zijn voor mensen.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Milieurisico-analyses hebben aangetoond dat 17 α -ethinylestradiol en etonogestrel een risico voor organismen in het oppervlaktewater kunnen vormen (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethyleenvinylacetaatcopolymeer; 28 % vinylacetaat
Ethyleenvinylacetaatcopolymeer; 9 % vinylacetaat
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een sachet met één Myloop. Het sachet is gemaakt van aluminiumfolie met een binnenlaag van lineair lagedichtheidpolyethyleen (LLDPE) en een buitenlaag van polyethyleentereftalaat (PET) en is hersluitbaar. Het sachet is samen met de bijsluiter verpakt in een bedrukt kartonnen doosje. Elke doos bevat 1, 3 of 6 ringen.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zie rubriek 4.2.

Myloop moet vóór de houdbaarheidsdatum worden ingebracht. Na verwijdering uit de vagina, moet Myloop teruggeplaatst worden in het sachet. Myloop dient via het normale huishoudelijk afval afgevoerd te worden op een wijze welke accidenteel contact door anderen vermijdt. Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3). Myloop mag niet via het toilet worden doorgespoeld. Alle ongebruikte (niet meer houdbare) ringen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Ceres Pharma NV
Kortrijksesteenweg 1091 bus B
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

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

BE546800

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14/10/2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2023