

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Desolina 20 0,150 mg/0,020 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat:

Desogestrel 0,150 mg

Ethinylestradiol 0,020 mg

Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat 55 mg, sojaboonolie (maximum 0,026 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet voor oraal gebruik

Witte, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 5 mm. Ze zijn aan de ene kant gemerkt met 'C' en aan de andere kant met '5'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie

Bij de beslissing om Desolina 20 voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder voor veneuze trombo-embolie (VTE), en hoe het risico op VTE met Desolina 20 zich verhoudt tot andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHA's) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Hoe wordt Desolina 20 ingenomen?

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, indien nodig met een beetje vloeistof, in de volgorde die op de blisterverpakking is aangegeven. Gedurende 21 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. Elke volgende verpakking wordt gestart na een tabletvrije periode van 7 dagen. Tijdens die periode treedt doorgaans een dervingsbloeding op, die meestal begint op de tweede of derde dag na de laatste tablet en mogelijk nog niet voorbij is voordat met de volgende verpakking wordt begonnen.

Hoe beginnen met Desolina 20?

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

De eerste tabletinname begint bij voorkeur op de eerste dag van de natuurlijke cyclus (d.w.z. de eerste dag van de menstruatie). Het is ook mogelijk om op dag 2-5 te beginnen, maar in dat geval moet gedurende de eerste zeven dagen van de tabletinname aanvullende contraceptieve voorzorgsmaatregelen worden genomen.

Overschakelen van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum (gecombineerd oraal anticonceptivum (COC), vaginale ring of anticonceptiepleister)

Bij voorkeur wordt met Desolina 20 begonnen op de dag na de inname van de laatste actieve tablet (de laatste tablet die de werkzame stoffen bevat) van de vorig COC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode (of de laatste placebotablet) van het vorig COC.

Wanneer een vaginale ring of een anticonceptiepleister als COC werd gebruikt, wordt Desolina 20 bij voorkeur gestart op de dag van verwijdering, maar uiterlijk op de dag waarop de nieuwe ring of pleister had moeten worden geplaatst. In geen geval mag de hormoonvrije periode van haar vorige methode worden verlengd tot na de aanbevolen periode.

Als de vrouw haar vorige gecombineerde hormonale anticonceptiemethode tijdens de zeven voorafgaande dagen consequent en correct heeft gebruikt en het redelijk zeker is dat zij niet zwanger is, mag zij elke dag van haar cyclus overschakelen van haar vorige gecombineerde hormonale anticonceptiemethode op Desolina 20.

Het is mogelijk dat niet alle beschreven anticonceptiemethoden (vaginale ring, transdermale pleister) beschikbaar zijn in alle EU-landen.

Overschakelen van een methode met uitsluitend progestageen (minipil, injectie, implantaat) of van een progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw mag op eender welke dag overschakelen van een minipil (van een implantaat of een IUS op de dag waarop het verwijderd wordt, van een injectiepreparaat wanneer de volgende injectie zou moeten gegeven worden), maar in al deze gevallen moeten aanvullende contraceptieve voorzorgsmaatregelen worden genomen de eerste 7 dagen van de tabletinname.

Toediening na postpartum in het eerste trimester

De vrouw mag onmiddellijk beginnen. In dit geval hoeven er geen aanvullende contraceptieve voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Toediening na postpartum of na een miskraam in het tweede trimester

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

De inname moet beginnen tussen dag 21 en 28 na de bevalling of na een miskraam in het tweede trimester. Als een vrouw later begint, moeten gedurende de eerste 7 dagen van inname aanvullende contraceptieve voorzorgsmaatregelen worden genomen. Als in deze situatie er al geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, dan moet eerst een zwangerschap worden uitgesloten of moet het gebruik van een combinatie COC worden uitgesteld tot de eerste menstruatie.

Wat te doen na het vergeten van tabletten

Als de vergeten tablet **binnen 12 uur** wordt ingenomen, wordt de contraceptieve bescherming niet verminderd. De vrouw moet de tablet innemen zodra ze eraan denkt en vervolgens de rest van de tabletten blijven innemen op het gebruikelijke tijdstip.

Als een tablet **langer dan 12 uur** wordt vergeten, kan de contraceptieve bescherming afnemen. De aanpak bij vergeten tabletten is gebaseerd op twee basisregels:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 achtereenvolgende dagen onderbroken worden.
2. 7 dagen opeenvolgende tablet-inname is noodzakelijk om een adequate onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovaria-as te bereiken.

Daarom kunnen in de dagelijkse praktijk de volgende adviezen worden gegeven:

□ Week 1

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, zelfs als dit betekent dat ze twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Daarna gaat ze verder met het nemen van de resterende tabletten op het gebruikelijke tijdstip. Bovendien moeten gedurende de volgende 7 dagen aanvullende voorzorgsmaatregelen worden genomen. Er bestaat een kans op zwangerschap als tijdens de 7 voorafgaande dagen geslachtsgemeenschap heeft plaatsvonden. Hoe meer tabletten vergeten zijn en hoe dichter bij de tabletvrije interval, hoe hoger het risico op een zwangerschap.

□ Week 2

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, zelfs als dit betekent dat ze twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Daarna gaat ze verder op het gebruikelijke tijdstip verder met het nemen van de resterende tabletten. Als de vrouw in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste vergeten tablet alle tabletten correct heeft ingenomen, zijn geen aanvullende contraceptieve voorzorgen nodig. Als dit niet het geval is, of als ze meer dan 1 tablet is vergeten, moet haar worden aangeraden de volgende 7 dagen extra aanvullende voorzorgsmaatregelen te nemen.

□ Week 3

Er is een groot risico van verminderde werkzaamheid als gevolg van het naderende tabletvrije interval. Echter, de daadwerkelijke vermindering van de contraceptieve werkzaamheid kan worden voorkomen door het schema voor tabletinname aan te passen. Als een van de volgende twee opties wordt opgevolgd, zijn geen aanvullende contraceptieve voorzorgen nodig, op voorwaarde dat de gebruikster alle tabletten gedurende de 7 dagen voor de eerste vergeten tablet correct heeft ingenomen. Mocht dit niet het geval zijn, dan moet ze de eerste optie volgen en gedurende de volgende 7 dagen aanvullende voorzorgsmaatregelen nemen.

1. De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, zelfs als dit betekent dat ze twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. De volgende blisterverpakking dient begonnen te worden zodra de vorige leeg is, met andere woorden er mag geen onderbreking zijn tussen de blisterverpakkingen. De gebruikster zal waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding krijgen tot aan het einde van de tweede strip, maar er kan sprake zijn van spotting of doorbraakbloeding op dagen dat ze tabletten neemt.
2. De gebruikster kan ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van tabletten uit de huidige blisterverpakking. Ze kan dan een tabletvrije periode van maximaal 7 dagen inlassen, inclusief de dagen waarop ze tabletten was vergeten, en daarna verdergaan met de volgende blisterverpakking. Als een gebruikster na het vergeten van tabletten geen onttrekkingsbloeding heeft in de eerstvolgende normale tabletvrije periode, dan moet rekening worden gehouden met een eventuele zwangerschap.

Advies bij maag-darmstoornissen

In geval van ernstige maag-darmstoornissen is er een kans op onvolledige absorptie en moeten aanvullende contraceptieve maatregelen worden genomen.

Als een gebruikster binnen 3-4 uur na de inname van een tablet moet overgeven, geldt het advies voor het vergeten van tabletten dat hierboven in rubriek 'Wat te doen na het vergeten van tabletten' is gegeven. Als de gebruikster haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de benodigde extra tablet(ten) uit een andere strip nemen.

De maandelijkse bloeding uitstellen of blijvend naar een andere dag verplaatsen

Uitstellen van de maandelijkse bloeding is geen indicatie voor het product. Om toch in uitzonderlijke gevallen een maandelijkse bloeding uit te stellen dient de gebruikster zonder tabletvrije periode door te gaan met de tabletten uit een nieuwe strip Desolina 20. De maandelijkse bloeding kan zolang als gewenst is worden uitgesteld, maar niet langer dan tot het einde van de tweede strip. Tijdens de

verlenging kan doorbraakbloeding of spotting optreden. Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen wordt de reguliere inname van Desolina 20 hervat.

Om de menstruatie te verschuiven naar een andere dag van de week dan de gebruikster gewoon is, kan men haar aanraden om haar eerstvolgende tabletvrije periode te verkorten met zoveel dagen als zij wenst. Hoe korter het interval wordt, des te groter wordt ook de kans op het uitblijven van de onttrekkingsbloeding en het optreden van doorbraakbloeding of spotting tijdens het gebruik van de tweede strip (vergelijkbaar met het uitstellen van een menstruatie).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Desolina 20 bij adolescenten onder de 18 jaar is niet bestudeerd.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van het COC moet de inname onmiddellijk worden stopgezet.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bv. diep veneuze trombose [DVT] of longembolie [LE]).
 - 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 (bv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bv. angina pectoris).
 - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bv. transiënte ischemische aanval (TIA)).
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bv. hyperhomocysteïnemie 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 dislipoproteïnemie.
- Pancreatitis of een voorgeschiedenis van pancreatitis indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie.
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van een ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van levertumoren (goedaardig of kwaadaardig).
- Aanwezigheid of vermoeden van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de mammae).
- Endometriumhyperplasie.
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Pinda- of soja-allergie.

- Desolina 20 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 of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet de geschiktheid van Desolina 20 met de vrouw worden besproken.

Als een of meer van deze aandoeningen of risicofactoren verergert of voor het eerst optreedt, moet de vrouw aangeraden worden om contact op te nemen met haar arts om te bepalen of het gebruik van Desolina 20 moet worden gestaakt.

Circulatiestoornissen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder 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. Met andere producten, zoals Desolina 20, kan het risico tot twee keer zo hoog zijn. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico op VTE mag alleen worden genomen nadat dit met de vrouw besproken werd, om te verzekeren dat ze begrijpt dat er een risico is op VTE met Desolina 20, hoe haar huidige risicofactoren dat risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het eerste jaar dat ze het product gebruikt. Er zijn ook aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw wordt gestart met een CHA nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**

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

Naar schatting¹ zullen ongeveer 9 tot 12 op 10.000 vrouwen die een gecombineerd hormonaal anticonceptivum met desogestrel gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, tegenover ongeveer 6² vrouwen die een gecombineerd hormonaal anticonceptivum met levonorgestrel gebruiken.

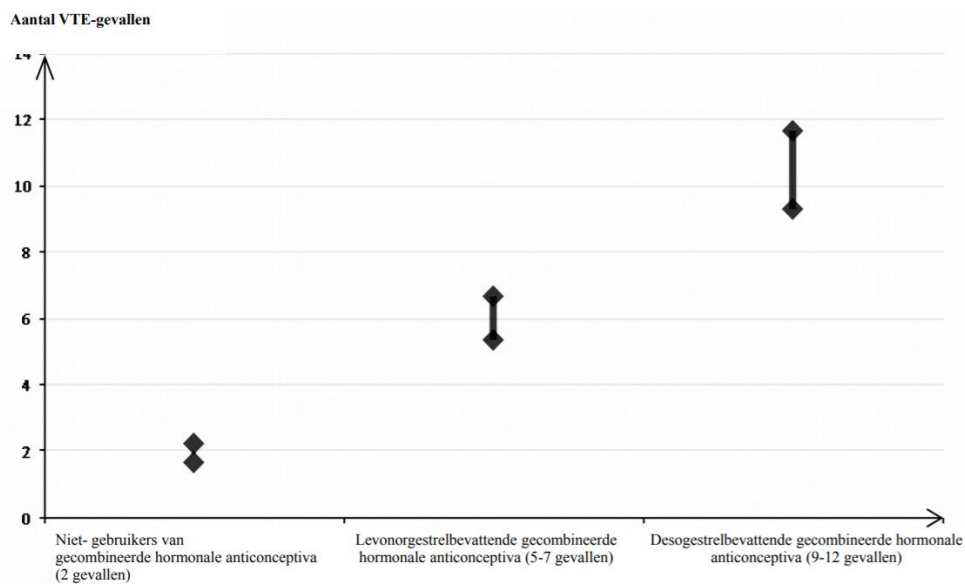
In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

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

Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar

¹ Deze incidenties werden geschat op basis van alle epidemiologische onderzoeksgegevens waarbij relatieve risico's voor de verschillende producten werden vergeleken met gecombineerde hormonale anticonceptiva met levonorgestrel

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



In extreem zelden voorkomende gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, bv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale aders en slagaders.

Risicofactoren voor VTE

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

Desolina 20 is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor ze een verhoogd risico op veneuze trombose loopt (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dat geval moet rekening worden gehouden met haar totale risico op VTE. Als de balans van voordelen en risico’s als negatief wordt beschouwd, mag geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Risico stijgt aanzienlijk bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk om rekening mee te houden als er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma	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 moet een andere anticonceptiemethode worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen.
Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	Antitrombosebehandeling moet worden overwogen als het gebruik van Desolina 20 niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familieanamnese (veneuze trombo-embolie ooit bij een broer, zus of ouder, vooral op relatief jonge leeftijd,	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, moet de vrouw worden doorverwezen naar een specialist voor advies alvorens te beslissen over het gebruik

bijvoorbeeld voor 50 jaar).	van een 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 moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken van het puerperium (zie rubriek 4.6 voor informatie over ‘Zwangerschap en borstvoeding’).

Symptomen van VTE (diepveneuze trombose en longembolie)

Vrouwen moeten het advies krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de gezondheidsprofessional te vertellen dat ze een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

De volgende symptomen kunnen wijzen op diepveneuze trombose (DVT):

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (LE):

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

Sommige van deze symptomen (bv. ‘kortademigheid’, ‘hoesten’) zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bv. 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 (bv. 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 een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie tabel). Desolina 20 is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige risicofactor of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor ze een hoog risico op arteriële trombose loopt (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de

som van de afzonderlijke factoren – in dat geval moet rekening worden gehouden met haar totale risico. Als de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3)

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen moeten het advies krijgen om niet te roken als ze een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en blijven roken moeten het dringende advies krijgen om een ander anticonceptiemiddel te gebruiken.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Het risico stijgt aanzienlijk bij stijging van de BMI. Vooraf belangrijk bij vrouwen met bijkomende risicofactoren.
Positieve familieanamnese (arteriële tromboembolie ooit bij een broer, zus of ouder, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld voor 50 jaar).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, moet de vrouw worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat ze 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 onmiddellijk 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 moeten het advies krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de gezondheidsprofessional te vertellen dat ze een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

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

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

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

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

- pijn, ongemak, druk, een zwaar gevoel, beklemd of vol gevoel in de borst, in de arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, indigestie of verstikking;

- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Tumoren

- In sommige studies is een verhoogd risico op baarmoederhalskanker bij langdurige gebruikers van orale anticonceptiemiddelen gemeld, maar er blijft onenigheid bestaan over de vraag in hoeverre dit toe te schrijven is aan de versturende effecten van seksueel gedrag of het gebruik van anticonceptiemiddelen en andere factoren zoals het humaan papillomavirus (HPV).
- Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft laten zien dat bij vrouwen die een COC gebruiken een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd. Het verhoogd risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het COC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een COC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Deze studies verschaffen geen bewijs voor een causaal verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij COC-gebruiksters, van de biologische effecten van COC's, of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een COC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een COC hebben gebruikt.
- In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van COC's goedaardige levertumoren gemeld, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. In geïsoleerde gevallen hebben die tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiële diagnose worden opgenomen als bij vrouwen die een COC gebruiken hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding optreden.

Andere situaties

- Vrouwen met hypertriglyceridemie of een familiale anamnese van hypertriglyceridemie kunnen een verhoogd risico lopen op pancreatitis als ze COC's gebruiken.
- Hoewel bij veel vrouwen die COC's gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk gemeld worden, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Er is geen systematisch verband aangetoond tussen COC-gebruik en klinische hypertensie. Wanneer zich echter een aanhoudende klinisch significante hypertensie ontwikkelt tijdens het gebruik van een COC, kan de arts best het COC stopzetten en de hypertensie behandelen. Als dat aangewezen is, kan het COC hernomen worden indien met een antihypertensivum normale bloeddrukwaarden kunnen worden bereikt.
- Het optreden of verergeren van de volgende aandoeningen is zowel tijdens de zwangerschap als tijdens COC-gebruik gemeld, maar er is geen eenduidig bewijs dat er een verband bestaat met het gebruik van COC's: aan cholestase gerelateerde geelzucht en/of pruritus; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; 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 COA-gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatiche geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus recidiveert die voor het eerst optrad tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtssteroïden, moet het COA-gebruik stopgezet worden.

- Hoewel COC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie is er geen bewijs dat dit een wijziging van het therapeutische regime noodzakelijk maakt bij diabetespatiënten die een COC (met < 0,05 mg ethinylestradiol) gebruiken. Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden opgevolgd als ze een COC gebruiken.
- De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn in verband gebracht met COC-gebruik.
- Chloasma kan occasioneel optreden, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een predispositie voor chloasma moeten blootstelling aan zonlicht of uv-straling vermijden zolang ze een COC gebruiken.
- Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Men moet vrouwen aanraden om contact op te nemen met hun arts bij stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.
- Desolina 20 bevat 55 mg lactosemonohydraat per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie die een lactosevrij dieet volgen, moeten rekening houden met deze hoeveelheid.

Bovenstaande informatie moet in overweging worden genomen bij het bepalen van de methode(n) van anticonceptie.

Medisch onderzoek/raadpleging

Voordat met Desolina 20 wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische voorgeschiedenis (inclusief familieanamnese) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Desolina 20 ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat ze moet doen bij een vermoede trombose.

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

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

Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van Desolina 20 kan verminderd zijn bij het vergeten van tabletten (zie rubriek 4.2 'Wat te doen na het vergeten van tabletten'), gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2 'Advies bij maag-darmstoornissen') of als gelijktijdig andere geneesmiddelen worden gebruikt die de plasmaconcentratie van ethinylestradiol en/of etonogestrel, de actieve metaboliet van desogestrel, verlagen (rubriek 4.5).

Fytotherapeutica die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, moeten niet gebruikt worden tijdens het gebruik van Desolina 20, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van Desolina 20 (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

Bij alle CHC's kan onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Daarom is een beoordeling van elk onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Als het onregelmatig bloedverlies aanhoudt of pas optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet een niet-hormonale oorzaak worden overwogen en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een tumor of een zwangerschap uit te sluiten. Ook een curettage kan nodig zijn.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties

Opmerking: de productinformatie van gelijktijdig voorgeschreven geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische onderzoeken waarbij patiënten besmet met het hepatitis C-virus (HCV) werden behandeld met de geneesmiddelen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die geneesmiddelen met ethinylestradiol gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Daarnaast werden, ook bij patiënten die met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir werden behandeld, ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten (zie rubriek 4.3).

Daarom moeten gebruikers van Desolina 20 overschakelen op een alternatief anticonceptiemiddel (bv. een anticonceptiemiddel met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat met de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen wordt begonnen. Desolina 20 kan 2 weken na de stopzetting van de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen opnieuw worden opgestart.

Effect van andere geneesmiddelen op Desolina 20

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen of kruidenmiddelen die microsomale enzymen induceren, met name de cytochroom P450 enzymen (CYP), wat kan leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen en wat doorbraakbloedingen en/of zwangerschap tot gevolg kan hebben.

Beleid

Enzyminductie kan al optreden na enkele dagen behandeling. De maximale enzyminductie wordt in het algemeen binnen een paar weken bereikt. Na stopzetting van de therapie kan de enzyminductie nog 28 dagen aanhouden.

Kortetermijnbehandeling

Vrouwen die enzyminducerende geneesmiddelen of kruidenmiddelen krijgen, moeten tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode gebruiken. De barrièremethode moet gebruikt worden tijdens de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling en gedurende 28 dagen na de stopzetting van de behandeling.

Langetermijnbehandeling

Bij vrouwen die langdurig behandeling met enzyminducerende geneesmiddelen ondergaan, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aangeraden die niet wordt beïnvloed door enzyminducerende geneesmiddelen.

De volgende interacties werden beschreven in de literatuur:

Stoffen die de klaring van 'Desolina 20 verhogen (enzyminductie) bv.

Fenytoïne, fenobarbital, primidon, bosentan, carbamazepine, rifampicine, sommige hiv-proteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir) en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (bijvoorbeeld nevirapine, efavirenz) en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, rifabutine, felbamaat, griseofulvine en producten die het kruidengeneesmiddel Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van Desolina 20

Veel combinaties van hiv-proteaseremmers (bijvoorbeeld nelfinavir) en niet-nucleoside-'reverse'-transcriptaseremmers (bijvoorbeeld nevirapine) en/of combinaties met HCV-remmers (bijvoorbeeld boceprevir, telaprevir) kunnen bij gelijktijdige gebruik met 'hormonale anticonceptiva de plasmaconcentraties van progestagenen, waaronder etonogestrel of oestrogenen, verhogen of verlagen. Het netto-effect van die wijzigingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de productinformatie van gelijktijdig voorgeschreven hiv/HCV-geneesmiddelen geraadpleegd worden om mogelijke interacties en hieraan gerelateerde aanbevelingen te bepalen. Bij twijfel moeten vrouwen, die behandeld worden met een proteaseremmer of niet-nucleoside-'reverse'-transcriptaseremmer, aanvullende anticonceptiemethodes gebruiken.

Stoffen die de klaring van Desolina 20 verlagen (enzymremmers)

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers blijft onbekend.

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

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

Effecten van Desolina 20 op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Hierdoor kunnen de plasma- en weefselconcentraties toenemen (bv. ciclosporine) of afnemen (bv. lamotrigine).

Klinische gegevens suggereren dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2 substraten remt, wat leidt tot een lichte (bijvoorbeeld theofylline) of matige (bijvoorbeeld tizanidine) verhoging van de plasmaconcentraties van deze middelen.

Laboratoriumtesten

Het gebruik van contraceptieve steroïden kan een invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratoriumtesten waaronder biochemische parameters van de lever-, schildklier-, bijnier-, en nierfunctie, plasmawaarden van (drager)eiwitten, bv. corticosteroïd-bindend globuline en lipiden-/lipoproteïne fracties, koolhydraatmetabolismeparameters en bloedstollings- en fibrinolyseparameters. In het algemeen blijven de wijzigingen binnen het normale laboratoriumbereik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van Desolina 20 tijdens de zwangerschap is gecontra-indiceerd. Als er een zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Desolina 20, moet verdere inname direct worden stopgezet. Echter, de meeste epidemiologische studies hebben noch een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen aangetoond bij kinderen van wie de moeder vóór de zwangerschap een COC had gebruikt, noch een teratogeen effect wanneer de COC's onbedoeld tijdens de vroege zwangerschap waren gebruikt.

Bij het hervatten van Desolina 20 moet er rekening worden gehouden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

De lactatie kan worden beïnvloed door COC's omdat ze de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan wijzigen. Daarom wordt het gebruik van een COC in het algemeen niet aangeraden totdat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Kleine hoeveelheden van de contraceptieve steroïden en/of hun metaboliëten 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

Er zijn geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Zoals bij alle COC's, kunnen wijzigingen in het bloedingpatroon optreden, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Dit kan in de vorm van een gewijzigde frequentie (uitblijven, lager, hoger of continu), intensiteit (lager of hoger) of duur van de bloeding.

Mogelijk gerelateerde ongewenste effecten die zijn gerapporteerd bij gebruiksters van Desolina 20 of COC-gebruiksters in het algemeen worden weergegeven in onderstaande tabel¹. Alle bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeemorgaanklasse en frequentie: vaak ($\geq 1/100$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($< 1/1000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid	Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Vochtretentie		
Psychische stoornissen	Depressieve stemmingen Stemmingsveranderingen	Verminderd libido	Verhoogd libido	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine		
Oogaandoeningen			Intolerantie voor contactlenzen	
Bloedvataandoeningen			Veneuze trombo-embolie (VTE)	

Stelsel/orgaanklassen	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
			Arteriële tromboembolie (ATE)	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid Abdominale pijn	Braken Diarree		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag Urticaria	Erythema nodosum Erythema multiforme	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstpijn Borstgevoelheid	Borstvergroting	Vaginale afscheiding Afscheiding uit de borsten	
Onderzoeken	Gewichtstoename		Gewichtsafname	

¹ De meest overeenkomende MedDRA terminologie om een ongewenst effect te beschrijven is gebruikt. Synoniemen en gerelateerde aandoeningen zijn niet genoemd, maar moeten wel in overweging genomen worden.

Een aantal ongewenste effecten die gerapporteerd zijn bij COC-gebruiksters zijn gedetailleerd beschreven in rubriek 4.4. Dit zijn onder andere: hypertensie, hormoonafhankelijke tumoren (bijvoorbeeld lever- of mammaetumoren) en chloasma.

Interacties

Doorbraakbloedingen en/of verminderde betrouwbaarheid kunnen het gevolg zijn van interacties van andere geneesmiddelen (enzyminduceerders) met orale contraceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het

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 na overdosering.

Symptomen die in dit geval kunnen optreden zijn: misselijkheid, braken, en bij jonge meisjes, lichte vaginale bloeding. Er zijn geen antidota en verdere behandeling moet symptomatisch zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinatie, ATC-code: G03AA09

De anticonceptieve werking van CHC's berust op een samenspel van verschillende factoren, waarvan de ovulatiethermingsremming en de veranderingen in het cervixslijm als de belangrijkste worden gezien. Naast

bescherming tegen zwangerschap biedt het gebruik van COC's verschillende andere voordelen, die samen met de nadelen (zie rubrieken 4.4 en 4.8) van belang zijn bij de keuze van een geschikte methode van geboorteregeling. De cyclus is regelmatiger en de menstruatie is vaak minder pijnlijk en gaat gepaard met minder bloedverlies. Het gevolg daarvan is een lagere incidentie van ijzergebreeksanemie. Verder zijn er, bij gebruik van de hoger gedoseerde combinatie-OAC's (50 µg ethinylestradiol), aanwijzingen voor een kleinere kans op het krijgen van fibrocysteuze mammaetumoren, ovariumcysten, ontstekingen in het kleine bekken (PID), ectopische zwangerschap en endometrium- en ovariumkanker. Het moet nog worden bevestigd of dit ook geldt voor de lagergedoseerde combinatie-OAC's.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid bij adolescenten onder de 18 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Desogestrel

Absorptie

Oraal toegediende desogestrel (DSG) wordt snel en volledig geabsorbeerd en omgezet in etonogestrel. Piekserumconcentraties van ongeveer 2 ng/ml worden ongeveer 1,5 uur na inname van een eenmalige dosis bereikt. De biologische beschikbaarheid is 62-81%.

Distributie

Etonogestrel wordt gebonden aan serumalbumine en aan geslachtshormoonbindende globuline (SHBG). Slechts 2-4 % van de totale serumconcentraties is aanwezig als vrij steroïde, 40-70 % wordt specifiek gebonden aan SHBG. De door ethinylestradiol veroorzaakte toename in SHBG beïnvloedt de distributie over de serumeiwitten en veroorzaakt een toename van de aan SHBG-gebonden fractie en een afname van de aan albumine gebonden fractie. Het verdelingsvolume van desogestrel is 1,5 l/kg.

Biotransformatie

Etonogestrel wordt volledig gemetaboliseerd via de bekende routes voor steroïdmetabolisme. De klaring van etonogestrel uit serum is ongeveer 2 ml/min/kg. Er is geen interactie gevonden met het gelijktijdig toegediende ethinylestradiol.

Eliminatie

De serumconcentratie van etonogestrel neemt in twee fasen af. De terminale eliminatiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 30 uur. Desogestrel en zijn metabolieten worden uitgescheiden in een urinaire/biliaire verhouding van ongeveer 6:4.

Steadystateomstandigheden

De farmacokinetiek van etonogestrel wordt beïnvloed door de SHBG-spiegels, welke onder invloed van ethinylestradiol met een factor 3 toenemen. Na dagelijkse orale toediening nemen de serumspiegels van etonogestrel toe met een factor 2-3 en bereiken een evenwichtsconcentratie (steady-state) tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus.

Ethinylestradiol

Absorptie

Oraal toegediende ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piekserumconcentratie van ongeveer 45 pg/ml worden binnen 1-2 uur na inname van een eenmalige dosis bereikt. Absolute biologische beschikbaarheid als gevolg van presystemische conjugatie en metabolisme tijdens eerste leverpassage ('first pass' effect) is 60%.

Distributie

Ethinylestradiol wordt sterk maar niet specifiek gebonden aan serumalbumine (ongeveer 98,5 %) en veroorzaakt een toename van de serumconcentraties van SHBG. Het verdelingsvolume is op ongeveer 5 l/kg bepaald.

Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat een presystemische conjugatie in zowel het dunnedarmslijmvlies als de lever. Ethinylestradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, maar er wordt een grote verscheidenheid aan gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd en deze komen voor als vrije metabolieten of als glucuronide- of sulfaatconjugaten. De klaring van ethinylestradiol uit serum is ongeveer 5 ml/min/kg. *In vitro* is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en ook een mechanistische remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

Eliminatie

De serumconcentratie van ethinylestradiol neemt in twee fasen af; de terminale eliminatiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Er wordt geen onveranderd ethinylestradiol uitgescheiden. De metabolieten van ethinylestradiol worden uitgescheiden met een urinaire/biliaire verdelingsratio van ongeveer 4:6. De halfwaardetijd voor de uitscheiding van metabolieten is ongeveer 1 dag.

Steadystateomstandigheden

De evenwichtsconcentratie wordt na 3-4 dagen bereikt; de serumspiegels van ethinylestradiol zijn dan 30-40% hoger in vergelijking met een enkelvoudige dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens van ethinylestradiol en desogestrel laten geen bijzonder risico voor de mens zien wanneer combinatie-OAC's volgens de instructies worden gebruikt. Deze conclusie is gebaseerd op conventionele toxiciteitstudies met herhaalde dosering, genotoxiciteitstudies, carcinogeniteitstudies en reproductietoxiciteitstudies. Echter, men dient te bedenken dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoon-afhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Povidon K-30 (E1201)
RRR-alfatocoferol (E307)
Sojaboonolie
Gehydrateerd colloïdaal siliciumdioxide (E551)
Waternvrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)
Stearinezuur (E570)

Tabletfilmcoating

Hypromellose 2910 (E464)
Macrogol 400
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van aluminiumdoordrukfolie en heldere tot licht ondoorzichtige PVC-/PVDC-film.

Verpakkingsgrootten: 1x 21, 3x 21, 6x 21, 13x 21 filmomhulde tabletten

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

BE544862

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29/08/2019

Datum van laatste verlenging: 25/02/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

09/2023 - 01/2025