

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

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

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

IzzyRing bevat 11,0 mg etonogestrel en 3,474 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 3 weken.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Hulpmiddel voor vaginaal gebruik.

IzzyRing is een flexibele, transparante en kleurloze tot bijna kleurloze ring met een buitendiameter van 54 mm en een dwarsdoorsnede van 4 mm.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Anticonceptie.

IzzyRing is bestemd voor vrouwen van vruchtbare leeftijd. De veiligheid en werkzaamheid zijn aangetoond bij vrouwen tussen 18 en 40 jaar.

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

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

Dosering

Om een anticonceptieve werkzaamheid te verkrijgen, moet IzzyRing worden gebruikt volgens de instructies (zie 'Hoe wordt IzzyRing gebruikt' en 'Hoe te beginnen met IzzyRing').

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

**HOE WORDT IZZYRING GEBRUIKT?**

De vrouw kan IzzyRing zelf inbrengen in haar vagina. De arts moet de vrouw adviseren hoe ze IzzyRing moet inbrengen en verwijderen. Bij het inbrengen moet de vrouw de houding kiezen die voor haar het meest comfortabel is, zoals rechtstaand met één been opgeheven, hurkend of neerliggend. IzzyRing moet worden samengedrukt en in

de vagina worden gebracht tot het comfortabel aanvoelt. De exacte positie van IzzyRing in de vagina is niet bepalend voor het anticonceptieve effect van de ring (zie Afbeeldingen 1-4).

Nadat IzzyRing is ingebracht (zie 'Hoe te beginnen met IzzyRing'), blijft de ring 3 weken onafgebroken in de vagina zitten. Zeg aan de vrouw dat het aan te bevelen is dat ze de aanwezigheid van IzzyRing in de vagina regelmatig controleert (bijvoorbeeld voor en na geslachtsgemeenschap). Als IzzyRing per ongeluk wordt uitgestoten, moet de vrouw de instructies volgen in rubriek 4.2, 'Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest' (zie voor meer informatie ook rubriek 4.4, 'Uitstoting'). IzzyRing moet na 3 weken gebruik worden verwijderd op dezelfde dag van de week als hij is ingebracht. Na een ringvrij interval van een week wordt een nieuwe ring ingebracht (als IzzyRing bijvoorbeeld op een woensdag werd ingebracht rond 22 u., dan moet de ring drie weken later op woensdag weer worden verwijderd rond 22 u. De volgende woensdag moet een nieuwe ring worden ingebracht). IzzyRing kan worden verwijderd door de wijsvinger onder de ring te haken of door de ring tussen de wijs- en de middelvinger te nemen en hem naar buiten te trekken (Afbeelding 5). De gebruikte ring moet in het sachet worden geplaatst (buiten het bereik van kinderen en huisdieren houden) en worden verwijderd zoals beschreven in rubriek 6.6. De onttrekkingsbloeding begint meestal 2-3 dagen na het verwijderen van IzzyRing en het is mogelijk dat die nog niet afgelopen is als de volgende ring moet worden geplaatst.

Gebruik met andere barrièremethoden (vaginale) voor de vrouw:

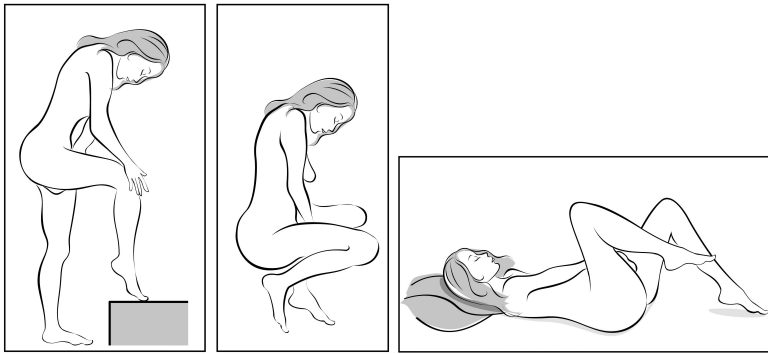
IzzyRing kan de juiste plaatsing en positionering beïnvloeden van bepaalde barrièremethoden voor de vrouw zoals een diafragma, cervixkapje of vrouwencondoom. Deze anticonceptiemethoden mogen niet als back-upmethode met IzzyRing gebruikt worden.



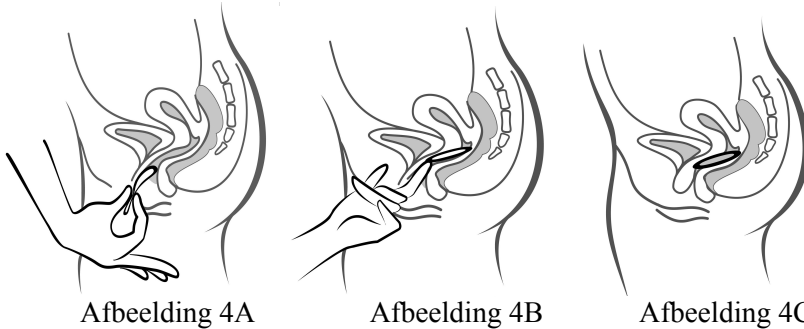
Afbeelding 1  
Haal IzzyRing uit het sachet



Afbeelding 2  
Druk de ring samen



Afbeelding 3  
Kies de meest comfortabele houding



Afbeelding 4A Afbeelding 4B Afbeelding 4C  
Breng de ring met één hand in de vagina in (Afbeelding 4A), indien nodig kunnen de schaamlippen met de andere hand gespreid worden. Duw de ring in de vagina tot het comfortabel aanvoelt (Afbeelding 4B). Laat de ring 3 weken ter plaatse (Afbeelding 4C).



Afbeelding 5:  
IzzyRing kan worden verwijderd door de wijsvinger onder de ring te haken of door de ring tussen de wijs- en de middelvinger te nemen en hem naar buiten te trekken.

### HOE TE BEGINNEN MET IZZYRING

#### *Geen gebruik van hormonale anticonceptiva in de voorafgaande cyclus:*

IzzyRing moet worden ingebracht op de eerste dag van de natuurlijke cyclus van de vrouw (de eerste dag van haar menstruatiesbloeding). De vrouw mag starten op dag 2 tot 5, maar tijdens de eerste cyclus wordt aanbevolen om tijdens de eerste 7 dagen van gebruik van IzzyRing ook een barrièremethode te gebruiken.

#### *Overschakeling van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum:*

De vrouw moet IzzyRing ten laatste inbrengen op de dag na haar gebruikelijk tabletvrij of pleistervrij interval of interval met placebotabletten van haar vorige gecombineerd hormonaal anticonceptivum.

Als de vrouw haar vorige methode zorgvuldig en correct gebruikt heeft en als het redelijk zeker is dat ze niet zwanger is, mag ze ook op elke dag van haar cyclus overschakelen van haar vorige gecombineerd hormonaal anticonceptivum.

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

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

De vrouw kan op eender welke dag overschakelen van de minipil (van een implantaat of het spiraaltje [IUS] op de dag van verwijdering, van een injecteerbaar product op het ogenblik dat de volgende injectie moet worden gegeven), maar moet in al die gevallen de eerste 7 dagen van gebruik van IzzyRing een aanvullende barrièremethode gebruiken.

*Na een abortus in het eerste trimester:*

De vrouw mag onmiddellijk starten. Ze hoeft dan geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te nemen. Als een onmiddellijke overschakeling als ongewenst wordt beschouwd, moet de vrouw het advies volgen onder 'Geen gebruik van hormonale anticonceptiva in de voorafgaande cyclus'. Ondertussen moet ze de raad krijgen om een alternatieve anticonceptiemethode te gebruiken.

*Na de bevalling of een abortus in het tweede trimester:*

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Vrouwen moeten de raad krijgen om te starten in de vierde week na de bevalling of na een abortus in het tweede trimester. Als ze later start, moet de vrouw de raad krijgen om tijdens de eerste 7 dagen van het gebruik van IzzyRing tevens een barrièremethode te gebruiken. Als ze echter al geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet een zwangerschap worden uitgesloten of moet de vrouw haar eerste menstruatie afwachten voor ze IzzyRing begint te gebruiken.

#### AFWIJKINGEN VAN HET AANBEVOLEN SCHEMA

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

- **Wat te doen bij een te lang ringvrij interval**

De vrouw moet een nieuwe ring inbrengen zodra ze eraan denkt. Bovendien moet ze gedurende de volgende 7 dagen een barrièremethode zoals een mannencondoom gebruiken. Als er tijdens het ringvrij interval geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap. Hoe langer het ringvrij interval, hoe hoger het risico op een zwangerschap.

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

IzzyRing moet gedurende een periode van 3 weken onafgebroken in de vagina blijven. Als de ring per ongeluk wordt uitgestoten, kan hij met koud tot lauw (geen warm) water worden afgespoeld en moet hij meteen weer worden ingebracht.

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

Als IzzyRing **in de 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> week van gebruik gedurende meer dan 3 uur** uit de vagina is geweest, of het vermoeden bestaat dat dat het geval is, dan kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. De vrouw moet de ring weer inbrengen zodra ze eraan denkt. Er moet een barrièremethode zoals een condoom worden gebruikt tot IzzyRing 7 dagen onafgebroken in de vagina zit. Hoe langer IzzyRing uit de vagina is geweest en hoe dichterbij het ringvrij interval dat gebeurt, hoe hoger het risico op een zwangerschap.

Als IzzyRing **in de 3<sup>e</sup> week van de gebruiksperiode van drie weken langer dan 3 uur** uit de vagina is geweest, of het vermoeden bestaat dat dat het geval is, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. De vrouw moet die ring weggooien en kiezen tussen één van de volgende twee opties:

- 1) Onmiddellijk een nieuwe ring inbrengen  
Opmerking: bij het inbrengen van een nieuwe ring start de volgende gebruiksperiode van drie weken. Het is mogelijk dat de vrouw geen onttrekkingsbloeding krijgt van haar vorige cyclus. Doorbraakspotting of -bloeding kan evenwel optreden.
- 2) Een onttrekkingsbloeding krijgen en ten laatste 7 dagen (7x24 uur) na verwijdering of uitstoting van de vorige ring een nieuwe ring inbrengen.  
Opmerking: er mag alleen voor deze optie worden gekozen als de ring de voorafgaande 7 dagen onafgebroken is gebruikt.

Als IzzyRing voor een onbekende tijd uit de vagina was, bent u mogelijk niet beschermd tegen zwangerschap. Voer een zwangerschapstest uit en raadpleeg uw arts voordat u een nieuwe ring plaatst.

#### • Wat te doen in het geval van een te lang gebruik van de ring

Hoewel dit niet het aanbevolen schema is, is de anticonceptieve werkzaamheid voldoende als IzzyRing gedurende **maximaal 4 weken** is gebruikt. De vrouw kan haar ringvrij interval van een week behouden en vervolgens een nieuwe ring inbrengen. Als IzzyRing gedurende **meer dan 4 weken** ter plaatse gebleven is, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn en moet een zwangerschap worden uitgesloten voor een nieuwe IzzyRing wordt ingebracht.

Als de vrouw het aanbevolen schema niet gevolgd heeft en vervolgens geen onttrekkingsbloeding krijgt in het volgende ringvrij interval, moet een zwangerschap worden uitgesloten voor een nieuwe IzzyRing wordt ingebracht.

#### HOE DE MENSTRUATIE VERSCHUIVEN OF UITSTELLEN

In het uitzonderlijke geval dat een maandelijks bloeding moet worden **uitgesteld**, kan de vrouw een nieuwe ring inbrengen zonder ringvrij interval. De volgende ring kan opnieuw tot 3 weken lang worden gebruikt. De vrouw kan bloeding of spotting vertonen. Het regelmatige gebruik van IzzyRing wordt dan hervat na het gebruikelijke ringvrij interval van een week.

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

#### 4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt.

Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens gebruik van IzzyRing, 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 [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 (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris).
  - Cerebrovasculaire ziekte – bestaand beroerte, eerder doorgemaakt beroerte of prodromale aandoening (bijv. transiënte ischemische aanval, TIA).
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupus anticoagulans).
  - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen.
  - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor zoals:
    - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
    - ernstige hypertensie
    - ernstige dyslipoproteïnemie
  - Bestaande of eerder doorgemaakte pancreatitis geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie.
  - Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet normaal zijn geworden.
  - Bestaande of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne).
  - Aanwezigheid of vermoeden van geslachtssteroïdenafhankelijke maligne aandoeningen van de geslachtsorganen of de borsten.
  - Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
  - Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- IzzyRing is gecontra-indiceerd voor 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

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

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

##### 1. Bloedsomloopstoornissen

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

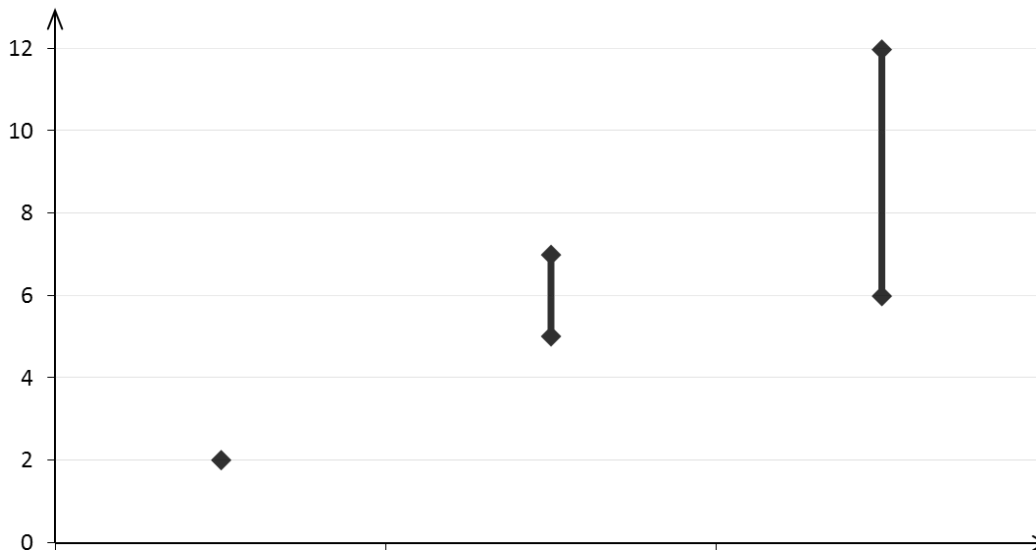
• Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals IzzyRing, 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 IzzyRing, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is 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 6<sup>1</sup> van de 10.000 vrouwen die een, levonorgestrelbevattend 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 een ring met etonogestrel/ethinylestradiol 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 een ring met etonogestrel/ethinylestradiol 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

0 Aantal gevallen van VTE



Niet-gebruikers van gecombineerde hormonale anticonceptiva (2 gevallen)

Levonorgestrel bevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva (5-7 gevallen)

Etonogestrel bevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva (6-12 gevallen)

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

### Risicofactoren voor VTE

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

IzzyRing 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).

**Tabel: Risicofactoren voor VTE**

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
<p>Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma.</p> <p>Opm.: tijdelijke immobilisatie waaronder &gt; 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren</p>	<p>In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pleister/pil/ring te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen.</p> <p>Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van IzzyRing niet vooraf is gestaakt.</p>

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



Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 <sup>e</sup> jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een 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 een been en/of voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van het been die mogelijk alleen gevoeld wordt 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 optreden van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoë (bloedspuwing);
- scherpe pijn op de borst;
- ernstige licht gevoel in het hoofd of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

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

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

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

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

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 CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel).

IzzyRing 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**

<b>Risicofactor</b>	<b>Toelichting</b>
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 <sup>2</sup> )	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren.
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 <sup>e</sup> jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een 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, hyperhomocysteinemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

**Symptomen van ATE**

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de 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, of een zwaar, beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;

- vol gevoel, indigestie of naar adem snakken;
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

□ 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 (coumarine-derivaten).

## 2. Tumoren

- Uit epidemiologische studies is gebleken dat langdurig gebruik van orale anticonceptiva een risicofactor is voor de ontwikkeling van cervixcarcinoom bij vrouwen die geïnfecteerd zijn met het humane papillomavirus (HPV). Het is evenwel nog niet uitgemaakt in welke mate die bevinding beïnvloed wordt door versturende factoren (zoals verschillen in het aantal seksuele partners of in het gebruik van barrière-anticonceptiva). Er zijn geen epidemiologische gegevens beschikbaar over het risico op cervixkanker bij gebruikers van IzzyRing (zie 'medisch onderzoek/ consultatie').
- In een meta-analyse van 54 epidemiologische studies werd een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) op borstkanker waargenomen bij vrouwen die op dat moment COC's gebruiken. Het extra risico verdwijnt geleidelijk over een periode van 10 jaar na het beëindigen van het COC. Aangezien borstkanker bij vrouwen jonger dan 40 jaar zelden voorkomt, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een COC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben, klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Borstkankers die gediagnosticeerd werden bij vrouwen die ooit een COC hebben gebruikt, zijn klinisch vaak minder ver gevorderd dan kankers gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een COC gebruikt hebben. Het waargenomen patroon van verhoogd risico is mogelijk toe te schrijven aan een snellere diagnose van borstkanker bij COC-gebruiksters, de biologische effecten van COC's of een combinatie van beide.
- Bij gebruiksters van COC's zijn in zeldzame gevallen goedaardige levertumoren gerapporteerd en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. In geïsoleerde gevallen hebben die tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Bij hevige pijn in de bovenbuik, leververgroting of tekenen van intra-abdominale bloeding bij gebruiksters van IzzyRing moet men bij de differentiële diagnose dan ook aan een levertumor denken.

## 3. Andere aandoeningen

- Vrouwen met hypertriglyceridemie of een positieve familiale anamnese daarvan kunnen een hoger risico lopen op pancreatitis tijdens het gebruik van hormonale anticonceptiva.
- Hoewel een geringe verhoging van de bloeddruk gerapporteerd is bij veel vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken, is er zelden sprake van een klinisch relevante bloeddrukstijging. Er is geen sluitend verband tussen hormonale anticonceptiva en klinische hypertensie aangetoond. Als er echter een aanhoudende klinisch significante hypertensie optreedt tijdens het gebruik van IzzyRing, moet de arts uit voorzorg het gebruik van de ring stopzetten en de hypertensie behandelen. Indien wenselijk kan het gebruik van IzzyRing worden hervat als er met een antihypertensieve behandeling normale bloeddrukwaarden bereikt kunnen worden.
- De volgende aandoeningen kunnen optreden of verslechteren tijdens de zwangerschap en bij gebruik van hormonale anticonceptiva, maar de aanwijzingen voor een verband met het gebruik ervan zijn niet doorslaggevend: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; otosclerosegerelateerde gehoordaling.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

- Bij acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kan het nodig zijn het gebruik van IzzyRing stop te zetten tot de merkers van de leverfunctie weer normaal zijn. Als er opnieuw cholestatische geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase optreedt nadat dit eerder tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtssteroïden is opgetreden, moet men het gebruik van de ring stopzetten.
- Oestrogenen en progestagenen kunnen de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie beïnvloeden, maar er is geen bewijs dat het behandelingsschema moet worden aangepast bij diabetespatiënten die hormonale anticonceptie gebruiken. Vrouwen met diabetes moeten evenwel zorgvuldig worden gemonitord terwijl ze IzzyRing gebruiken, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik.
- 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.
- Af en toe kan chloasma optreden, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een neiging tot chloasma moeten blootstelling aan zon en ultraviolette straling vermijden wanneer ze IzzyRing gebruiken.
- Als een vrouw één van de volgende aandoeningen heeft, zal ze mogelijk niet in staat zijn om IzzyRing correct in te brengen of kan ze de ring verliezen: prolaps van de baarmoederhals, cystokèle en/of rectokèle, ernstige of chronische constipatie.

In erg zeldzame gevallen is melding gemaakt van inbrenging van IzzyRing in de urethra, waarbij het in de blaas kan terechtkomen. In geval van symptomen van cystitis moet een verkeerde plaatsing dan ook overwogen worden in de differentiële diagnose.

- Tijdens het gebruik van IzzyRing kunnen vrouwen soms vaginitis vertonen. Er zijn geen aanwijzingen dat de werkzaamheid van IzzyRing in het gedrang komt door de behandeling van vaginitis, noch dat het gebruik van IzzyRing de behandeling van vaginitis beïnvloedt (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/CONSULTATIE

Voordat met IzzyRing wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van IzzyRing 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 hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

#### VERMINDERDE BETROUWBAARHEID

De betrouwbaarheid van IzzyRing kan verminderd zijn als de instructies niet worden nageleefd (rubriek 4.2) of als de vrouw concomitante medicatie die de plasmaconcentratie van ethinylestradiol en/of etonogestrel vermindert, gebruikt (rubriek 4.5).

#### VERMINDERDE CYCLUSCONTROLE

Er kan onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden tijdens het gebruik van IzzyRing. Als er onregelmatig bloedverlies optreedt na vroegere regelmatige cycli terwijl IzzyRing wordt gebruikt volgens het aanbevolen schema, moet worden gedacht aan niet-hormonale oorzaken en moeten adequate diagnostische maatregelen worden genomen om maligniteit of zwangerschap uit te sluiten. Dit kan eventueel curettage betekenen.

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

#### BLOOTSTELLING VAN DE MAN AAN ETHINYLESTRADIOL EN ETONOGESTREL

Er is geen onderzoek verricht naar de mate en mogelijke farmacologische gevolgen van blootstelling van mannelijke seksuele partners aan ethinylestradiol en etonogestrel door absorptie via de penis.

#### GEBROKEN RINGEN

Er is gemeld dat IzzyRing tijdens het gebruik brak (zie rubriek 4.5). Vaginaal letsel geassocieerd met het breken van de ring is gemeld. De vrouw wordt geadviseerd om de gebroken ring te verwijderen en zo snel mogelijk een nieuwe ring in te brengen en daarnaast gedurende de volgende 7 dagen een barrièremethode te gebruiken zoals een mannencondoom. De mogelijkheid van zwangerschap moet worden overwogen en de vrouw moet haar arts raadplegen.

#### UITSTOTING

Het is gemeld dat IzzyRing uit de vagina kan raken, bijvoorbeeld als de ring niet correct werd ingebracht, bij het verwijderen van een tampon, tijdens geslachtsgemeenschap, of in het geval van ernstige of chronische constipatie. Langdurige uitstoting kan leiden tot anticonceptief falen en/of doorbraakbloeding. Om de werkzaamheid te waarborgen, moet de vrouw daarom de raad krijgen om de aanwezigheid van IzzyRing regelmatig te controleren (bijvoorbeeld voor en na geslachtsgemeenschap).

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

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

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

## INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN

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

### *Effecten van andere geneesmiddelen op IzzyRing*

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

### 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 IzzyRing een barrière- of andere anticonceptiemethode gebruiken. Let op: IzzyRing mag niet gebruikt worden met diafragma, cervixkapje of met 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 het ringvrij interval ingebracht worden.

### *Langetermijnbehandeling*

Bij vrouwen die langdurig behandeld worden met leverenzym-inducerende werkzame stoffen, 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 en verlaagde plasmaconcentraties van geslachtshormonen. Hierdoor kan de betrouwbaarheid van gecombineerde hormonale anticonceptiva, waaronder IzzyRing, 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*

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, kunnen de serumconcentraties van estrogenen of progestagenen, waaronder etonogestrel, verhogen.

Er zijn meldingen 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 IzzyRing 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 gebruiksters van IzzyRing overstappen op een alternatieve methode van anticonceptie (bijv. progestageen-alleen anticonceptie of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen begint. IzzyRing kan weer gestart worden 2 weken na het afronden van de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen.

#### LABORATORIUMBEPALINGEN

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen, waardoor lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, serumeiwitten (zoals corticosteroïdbindend globuline en geslachtshormoonbindend globuline), lipiden/lipoproteïne fracties, en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaal bereik.

#### INTERACTIES MET TAMPONS

Uit farmacokinetische gegevens blijkt dat het gebruik van tampons geen effect heeft op de systemische absorptie van de hormonen die door IzzyRing worden afgegeven. In zeldzame gevallen zou IzzyRing kunnen worden uitgestoten bij het verwijderen van een tampon (zie advies over 'Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest').

### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

#### Zwangerschap

IzzyRing is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Als er een zwangerschap optreedt terwijl IzzyRing ter plaatse zit, moet de ring verwijderd worden. Uitgebreide epidemiologische studies hebben geen verhoogd risico van aangeboren afwijkingen aan het licht gebracht bij kinderen van vrouwen die COC's gebruikten in de periode voor de zwangerschap, en evenmin werden teratogene effecten waargenomen als per ongeluk COC's werden gebruikt in het begin van de zwangerschap.

Een klinische studie bij een klein aantal vrouwen heeft aangetoond dat, ondanks de vaginale toediening, de intra-uteriene concentraties van anticonceptieve steroïden in een ring met etonogestrel/ethinylestradiol vergelijkbaar zijn met de concentraties die gezien worden bij gebruikers van COC's (zie rubriek 5.2). De klinische ervaring met de uitkomsten van de zwangerschappen met blootstelling aan een ring met etonogestrel/ethinylestradiol is niet gerapporteerd.

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

### Borstvoeding

De borstvoeding kan worden beïnvloed door oestrogenen, aangezien ze de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen wijzigen. Daarom wordt het gebruik van IzzyRing doorgaans niet aanbevolen tot de moeder die borstvoeding geeft, haar kind volledig heeft gespeend. Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen in de moedermelk worden uitgescheiden, maar er is geen bewijs voor dat die de gezondheid van de zuigeling negatief kunnen beïnvloeden.

### Vruchtbaarheid

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

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

Gebaseerd op het farmacodynamische profiel heeft IzzyRing weinig of geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

## 4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde bijwerkingen in de klinische studies met een ring met etonogestrel/ethinylestradiol waren hoofdpijn, vaginale infecties en vaginaal verlies, die elk door 5-6% van de vrouwen werden gemeld.

### *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.

Er zijn ook andere bijwerkingen gemeld bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten: die worden meer in detail besproken in rubriek 4.4.

De bijwerkingen die in klinische studies, observatiestudies of na het op de markt brengen gemeld zijn met een ring met etonogestrel/ethinylestradiol, worden opgesomd in de onderstaande tabel. De meest geschikte MedDRA-term om een bepaalde bijwerking te beschrijven wordt vermeld.

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

Stelsel/ orgaan klasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend <sup>1</sup>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaginale infectie	Cervicitis, Cystitis, Urineweginfectie		
Aandoeningen van het immuunsysteem				Overgevoeligheidsreacties waaronder angio-oedeem en Anafylaxie, Verergeren van de symptomen van erfelijk en verworven



				angio-oedeem
Voedings- stofwisselings- stoornissen		Verhoogde eetlust		
Psychische stoornissen	Depressie, Verminderde libido	Affectieve labiliteit, Stemmingswijziging, Stemmingsschommelingen		
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn, Migraine	Duizeligheid, Hypo-esthesie		
Oogaandoeningen		Gezichtsstoornis		
Bloedvataan- doeningen		Warmteopwellingen	Veneuze trombo- embolie, Arteriële trombo- embolie	
Maag- darmstelselaan- doeningen	Buikpijn, Misselijkheid	Abdominale uitzetting, Diarree, Braken, Constipatie		
Huid- onderhuidaan- doeningen	Acne	Alopecia, Eczeem, Pruritus, Rash Urticaria		Chloasma
Skeletspierstelsel- en bindweefselaan- doeningen		Rugpijn, Spierspasmen, Pijn in een lidmaat		
Nier- en urineweg- aandoeningen		Dysurie, Dringende urinelozing, Pollakisurie		
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen	Gevoelige borsten, Genitale jeuk bij de vrouw, Dysmenorroe, Pijn in de onderbuik, Vaginaal verlies	Amenorroe, Ongemak in de borsten, Vergroting van de borsten, Knobbel in de borst, Cervixpoliep, Coitale bloeding, Dyspareunie, Ectropion van de cervix, Fibrocystische borsten, Menorragie, Metrorragie, Ongemak in de onderbuik, Premenstrueel syndroom, Uterusspasmen, Branderig gevoel in de vagina, Vaginale reukjes,	Galactorroe	Aandoeningen van de penis

		Vaginale pijn, Vulvovaginaal ongemak, Vulvovaginale droogte		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsst oornissen		Vermoeidheid, Prikkelbaarheid, Malaise, Oedeem, Gevoel van vreemd lichaam		Groei van weefsel over de ring
Onderzoeken	Gewichtstoename	Bloeddruk verhoogd		
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties	Ongemak ten gevolge van de vaginale ring Uitstoting van de vaginale ring	Complicatie ten gevolge van de vaginale ring		Vaginaal letsel geassocieerd met het breken van de ring

1) Lijst van bijwerkingen gebaseerd op spontane meldingen.

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

Er is gemeld dat IzzyRing 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, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL; Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be); e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen gerapporteerd van ernstige schadelijke effecten door een overdosering van hormonale anticonceptiva. Symptomen die in dat geval kunnen optreden, zijn nausea, braken en bij jonge meisjes licht vaginaal bloedverlies. Er zijn geen antidota en de verdere behandeling moet symptomatisch zijn.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

IzzyRing bevat etonogestrel en ethinylestradiol. Etonogestrel is een van 19-nortestosteron afgeleid progestageen dat met een hoge affiniteit aan de progesteronreceptoren in de doelorganen bindt. Ethinylestradiol is een estrogeen dat vaak wordt gebruikt in anticonceptiva. Het anticonceptieve effect van een ring met etonogestrel/ethinylestradiol is gebaseerd op verschillende mechanismen, waarvan het belangrijkste de ovulatierepressie is.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn wereldwijd (VS, EU en Brazilië) klinische studies uitgevoerd bij vrouwen tussen 18 en 40 jaar oud. De anticonceptieve werkzaamheid bleek minstens vergelijkbaar te zijn met die van gecombineerde orale anticonceptiva. De volgende tabel toont de Pearl-indexen (aantal zwangerschappen per 100 vrouwjaren gebruik) die werden opgetekend in de klinische studies met een ring met etonogestrel /ethinylestradiol.

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

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

#### BLOEDINGSPATROON

Een grote vergelijkende studie met 150/30 µg levonorgestrel/ethinylestradiol OC (n=512 vs. n=518) waarin de kenmerken van de vaginale bloeding gedurende 13 cycli geëvalueerd werden, toonde lage incidentie van doorbraakspottings of -bloeding met een ring met etonogestrel/ethinylestradiol (2,0-6,4%). Bovendien trad er bij de meeste proefpersonen alleen een vaginale bloeding op tijdens het ringvrije interval (58,8-72,8 %).

#### EFFECTEN OP DE BOTDICHTHEID

De effecten van een ring met etonogestrel/ethinylestradiol (n=76) op de botdichtheid (BMD) zijn onderzocht in vergelijking met een niet-hormonaal spiraaltje (IUD) (n=31) bij vrouwen over een periode van twee jaar. Er werden geen ongewenste effecten op de botmassa gezien.

#### Pediatrische patiënten

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Etonogestrel

#### Absorptie

Het etonogestrel dat door een ring met etonogestrel/ethinylestradiol wordt afgegeven, wordt snel geabsorbeerd door de vaginale mucosa. De maximale serumconcentratie van etonogestrel van ongeveer 1700 pg/ml worden ongeveer 1 week na inbrenging bereikt. De serumconcentraties vertonen kleine fluctuaties en dalen traag tot ongeveer 1.600 pg/ml na 1 week, 1.500 pg/ml na 2 weken en 1.400 pg/ml na 3 weken gebruik. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 100%, wat hoger is dan na orale toediening. Bij een klein aantal vrouwen die een ring met etonogestrel/ethinylestradiol of een oraal anticonceptivum met 0,150 mg desogestrel en 0,020 mg ethinylestradiol gebruikten, werden de concentraties van etonogestrel in de cervix en in de uterus gemeten. De waargenomen waarden waren vergelijkbaar.

#### Distributie

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

#### Biotransformatie

Etonogestrel wordt gemetaboliseerd door de bekende wegen van het steroïdmetabolisme. De ogenschijnlijke klaring uit het serum is ongeveer 3,5 l/u. Er werd geen rechtstreekse interactie gezien met het samen toegediende ethinylestradiol.

#### Eliminatie

De serumconcentraties van etonogestrel dalen in twee fasen. De terminale eliminatiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 29 uur. De verhouding tussen de urinaire en de biliare excretie van etonogestrel en zijn metabolieten is ongeveer 1,7:1. De halfwaardetijd van excretie van metabolieten is ongeveer 6 dagen.

### **Ethinylestradiol**

#### Absorptie

Het ethinylestradiol dat door een ring met etonogestrel/ethinylestradiol wordt afgegeven wordt snel geabsorbeerd door de vaginale mucosa. De maximale serumconcentraties van ongeveer 35 pg/ml worden 3 dagen na inbrenging bereikt en dalen tot 19 pg/ml na 1 week, 18 pg/ml na 2 weken en 18 pg/ml na 3 weken gebruik. De maandelijkse systemische blootstelling aan ethinylestradiol ( $AUC_{0-\infty}$ ) uit een ring met etonogestrel/ethinylestradiol is 10,9 ng u/ml.

De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 56%, wat vergelijkbaar is met de orale toediening van ethinylestradiol. Bij een klein aantal vrouwen die een ring met etonogestrel/ethinylestradiol of een oraal anticonceptivum met 0,150 mg desogestrel en 0,020 mg ethinylestradiol gebruikten, werden de concentraties van ethinylestradiol in de cervix en in de uterus gemeten. De waargenomen waarden waren vergelijkbaar.

#### Distributie

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

#### Biotransformatie

Ethinylestradiol wordt vooral gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering, maar er wordt een brede waaier van gehydroxyeerde en gemethyleerde metabolieten gevormd. Die zijn aanwezig als vrije metabolieten en als sulfaat- en glucuronideconjugaten. De ogenschijnlijke klaring is ongeveer 35 l/u.

#### Eliminatie

De serumconcentraties van ethinylestradiol dalen in twee fasen. De terminale eliminatiefase wordt gekenmerkt door een grote individuele variatie in halfwaardetijd, wat resulteert in een mediane halfwaardetijd van ongeveer 34 uur. Het onveranderde ethinylestradiol wordt niet uitgescheiden; de verhouding tussen de urinaire en de biliare excretie van de metabolieten van ethinylestradiol is 1,3:1. De halfwaardetijd van excretie van metabolieten is ongeveer 1,5 dagen.

#### Speciale populaties

##### *Pediatrische patiënten*

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

##### *Effect van nierinsufficiëntie*

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van nierziekte op de farmacokinetiek van een ring met etonogestrel/ethinylestradiol.

*Effect van leverinsufficiëntie*

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van leverziekte op de farmacokinetiek van een ring met etonogestrel/ethinylestradiol. Het zou echter kunnen dat steroïdhormonen slecht worden gemetaboliseerd bij vrouwen met een verminderde leverfunctie.

*Etnische groepen*

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

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

Environmental Risk Assessment (ERA):

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

**6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS****6.1 Lijst van hulpstoffen**

Ethyleenvinylacetaat copolymeer (28% vinylacetaat)  
Polyurethaan

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

**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**

Sachet met één IzzyRing.

Het sachet is gemaakt van PET/Aluminum/LDPE.

Dit sachet beschermt tegen licht en vocht.

Het sachet is verpakt in een bedrukte kartonnen doos met de bijsluiter en met stickers die de vrouw op haar op kalender kan kleven. Deze stickers helpen de vrouw om zich te herinneren wanneer de ring ingebracht of verwijderd moet worden.

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**

Zie rubriek 4.2.

IzzyRing moet minstens een maand voor de uiterste houdbaarheidsdatum die op de doos staat achter EXP worden ingebracht. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Dit geneesmiddel kan een risico opleveren voor het milieu (zie rubriek 5.3).

Na verwijdering uit de vagina moet IzzyRing teruggeplaatst worden in het sachet dat gesloten moet worden. Het gesloten sachet kan worden weggegooid met het normale huishoudelijke afval of teruggebracht worden naar de apotheek voor destructie, afhankelijk van de lokale regelgeving.

Al de ongebruikte (of vervallen) IzzyRing dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

IzzyRing mag niet door het toilet worden gespoeld of in een systeem voor verwijdering van vloeibare afvalstoffen worden gegooid.

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

Exeltis Germany GmbH  
Adalperostraße 84  
85737 Ismaning  
Duitsland

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

BE512515

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/06/2017

Datum van laatste verlenging: 21/01/2022

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

09/2022

Datum van goedkeuring: 11/2022