

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dienobel 2 mg/0,03 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stoffen: ethinylestradiol, dienogest

1 filmomhulde tablet bevat:

Ethinylestradiol : 0,03 mg

Dienogest : 2,0 mg

Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat (60,90 mg). Voor

de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte, ronde filmomhulde tabletten. Diameter ongeveer 5,0 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Orale anticonceptie.
- Behandeling van matige acne, indien lokale therapie of orale antibioticabehandeling heeft gefaald, bij vrouwen die geen bezwaar hebben een oraal anticonceptivum te gebruiken.

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

##### Dosering

##### **Hoe moet dit middel worden ingenomen?**

Dienobel moet zowel voor de hormonale anticonceptie als voor de behandeling van matige acne bij vrouwen worden ingenomen volgens de volgende instructies.

Eén tablet Dienobel per dag 21 dagen na elkaar.

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip van de dag worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof.

De eerste tablet die moet worden ingenomen, is de tablet die overeenstemt met de dag van de week waarop de medicatie wordt gestart, zoals vermeld op de blisterverpakking (bijv. “Ma” voor maandag).

De overige tabletten worden ingenomen in de richting van de pijl tot de blisterverpakking is uitgenomen.

Na inname van de eerste 21 tabletten volgt een onderbreking van 7 dagen. Twee tot vier dagen na de laatste tablet begint typisch een dervingsbloeding.

De nieuwe blisterverpakking wordt gestart na de 7 dagen zonder behandeling, ongeacht of er al dan niet een bloeding is opgetreden.

De contraceptieve bescherming houdt aan tijdens de pauzes van 7 dagen zonder tabletten. Een duidelijke verbetering van de acne treedt meestal pas op na drie maanden behandeling, en verdere verbetering is gemeld na zes maanden behandeling. De behandeling dient 3 tot 6 maanden na het starten, en daarna periodiek, te worden geëvalueerd om te beoordelen of voortzetting van de behandeling nodig is.

### **De inname van Dienobel starten**

- Geen eerder gebruik van hormonale contraceptie tijdens de afgelopen maand:

De eerste tablet wordt ingenomen op de eerste dag van de cyclus (eerste dag van de menstruatie). Bij correcte inname begint de contraceptie op de eerste dag van toediening.

Als de inname na 2 tot 5 dagen begint, moet tijdens de eerste 7 dagen van inname van de tabletten tevens een niet-hormonale methode van contraceptie (barrièremethode) worden gebruikt.

- Overschakeling van een ander gecombineerd oraal anticonceptivum:

De vrouw dient met Dienobel te starten bij voorkeur op de dag nadat zij de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die de werkzame stoffen bevat) van haar vorige COC heeft ingenomen, maar niet later dan de dag na de gebruikelijke pilvrije interval of nadat zij de laatste niet-werkzame tablet van haar vorige COC heeft ingenomen.

- Overschakeling van een vaginale ring of pleister voor transdermaal gebruik:

De vrouw dient met Dienobel te starten bij voorkeur op de dag van de verwijdering van de laatste ring of pleister uit een cyclusverpakking, maar niet later dan wanneer de volgende aan de beurt zou zijn.

- Overschakeling van een methode met alleen progestagenen (minipil, injectie, implantaat) of van een spiraaltje (IUS):

De vrouw kan op elke gewenste dag overschakelen van een minipil (overschakelen van een implantaat of spiraaltje moet plaatsvinden op de dag van de verwijdering, en overschakelen van een injecteerbare anticonceptie moet plaatsvinden op de dag dat de volgende injectie zou plaatsvinden). In al deze gevallen moet aanvullend een barrièremiddel worden gebruikt in de eerste 7 dagen van de tabletinname.

- Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw kan meteen met Dienobel beginnen. In dat geval is er geen aanvullende anticonceptie nodig.

- Na een bevalling of een abortus in het tweede trimester

De vrouw moet worden geadviseerd om met de tabletinname te starten op de 21<sup>e</sup> tot 28<sup>e</sup> dag na de bevalling of na de abortus in het tweede semester. Als zij later begint, moet zij aanvullend een barrièremethode gebruiken gedurende de eerste 7 dagen van de tabletinname. Als er al geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat zij met het COC begint of moet zij wachten op haar eerstvolgende menstruatie. Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

### Beleid in geval van gemiste doses

Als de vrouw **minder dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, moet zij de tablet innemen zodra zij eraan denkt. Alle volgende tabletten moeten op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen. In dat geval is de anticonceptieve bescherming niet verminderd.

Als de vrouw **meer dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, kan de anticonceptieve bescherming verminderd zijn. Bij vergeten tabletten kunnen de volgende twee principes als leidraad dienen:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 dagen worden onderbroken.
2. Zeven dagen ononderbroken tabletinname is vereist voor een adequate anticonceptieve bescherming, d.w.z. voor onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as.

Daarom kunnen de volgende aanbevelingen worden gegeven voor de dagelijkse praktijk:

#### Week 1

De vrouw dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra zij hieraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijkertijd inneemt. De volgende tabletten neemt zij op het gebruikelijke tijdstip in. Daarnaast dient echter de volgende 7 dagen een barrièremethode zoals een condoom te worden gebruikt. Indien in de voorgaande 7 dagen geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap. Hoe meer tabletten zijn vergeten, en hoe dichter bij het tabletvrije interval, hoe hoger de kans op zwangerschap.

#### Week 2

De vrouw dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra zij hieraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijkertijd inneemt. De volgende tabletten neemt zij op het gebruikelijke tijdstip in. Mits de vrouw op de 7 dagen vóór de eerste vergeten tablet haar tabletten correct heeft ingenomen, hoeft zij geen extra anticonceptie toe te passen. Als dit niet het geval is of als zij meer dan 1 tablet is vergeten, moet de vrouw worden geadviseerd om 7 dagen extra voorzorgen te nemen.

#### Week 3

Volledige anticonceptieve bescherming kan niet meer worden gegarandeerd vanwege het naderende tabletvrije interval van 7 dagen. Door het schema van tabletinname aan te passen, kan vermindering van anticonceptieve bescherming nog steeds worden voorkomen. Door één van de volgende twee opties te volgen, hoeft er geen aanvullende anticonceptie te worden toegepast, mits de vrouw op de 7 dagen vóór de eerste vergeten tablet alle tabletten correct heeft ingenomen. Als dat niet het geval is, moet de vrouw de instructies volgen die bij optie 1 worden beschreven en de eerstvolgende 7 dagen ook extra voorzorgen nemen.

1. De vrouw dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra zij hieraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijkertijd inneemt. De volgende tabletten neemt zij op het gebruikelijke tijdstip in. Met de volgende strip moet worden gestart meteen nadat de huidige strip is voltooid, d.w.z. dat er geen sprake is van een tabletvrije interval tussen de twee verpakkingen. De vrouw zal waarschijnlijk

geen dervingsbloeding krijgen tot het einde van de tweede strip, maar op dagen dat zij de tabletten inneemt kan zij wel spotting of doorbraakbloedingen krijgen.

2. De vrouw kan ook geadviseerd worden om te stoppen met het innemen van tabletten uit de huidige strip. Ze moet dan een tabletvrije interval van maximaal 7 dagen inlassen, inclusief de dagen dat zij tabletten was vergeten. Vervolgens moet zij doorgaan met de volgende strip.

Indien de vrouw tabletten heeft vergeten in te nemen en tijdens de volgende normale tabletvrije interval geen dervingsbloeding krijgt, dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap.

#### Beleid in geval van braken of diarree

In geval van ernstige maag-darmstoornissen kan de absorptie van de werkzame bestanddelen onvolledig zijn en dient aanvullende anticonceptie te worden toegepast. Als er braken optreedt binnen 3-4 uur na tabletinname, dient de volgende tablet zo gauw mogelijk te worden ingenomen. Indien er meer dan 12 uur voorbijgaan, geldt het advies voor gemiste tabletten, zoals vermeld in rubriek 4.2. Als de vrouw haar normale schema voor tabletinname niet wil veranderen, moet zij de corresponderende tablet(ten) uit een andere strip innemen.

#### Uitstellen van de dervingsbloeding

Om de dervingsbloeding uit te stellen dient de vrouw onmiddellijk na beëindiging van de ene strip Dienobel tabletten te beginnen met de volgende strip, zonder de gebruikelijke tabletvrije interval. Dit uitstel kan naar wens net zo lang worden voortgezet totdat de tweede strip op is. Tijdens het uitstel kan de vrouw doorbraakbloedingen of spotting krijgen. Na het gebruikelijke tabletvrije interval van 7 dagen wordt regelmatige inname van Dienobel hervat.

Om de dervingsbloeding naar een andere dag van de week te verplaatsen kan de vrouw de komende tabletvrije interval met het gewenste aantal dagen verkorten. Hoe korter de tabletvrije interval, hoe groter de kans dat ze geen dervingsbloeding krijgt en dat er tijdens de inname van de tabletten van de volgende strip doorbraakbloedingen of spotting kunnen optreden (zoals bij uitstel van de dervingsbloeding).

### **Aanvullende informatie voor speciale patiëntengroepen**

#### *Kinderen en adolescenten*

Dienobel is uitsluitend geïndiceerd na menarche.

#### *Geriatrische patiënten*

Niet van toepassing. Dienobel is niet geïndiceerd na de menopauze.

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Dienobel is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige leverziekte (zie rubriek 4.3).

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Dienobel is niet specifiek onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De beschikbare gegevens suggereren geen verandering in de behandeling van deze patiëntengroep.

### **4.3 Contra-indicaties**

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als een van de hieronder genoemde aandoeningen voor de eerste keer optreedt tijdens het gebruik van gecombineerde

hormonale anticonceptiva, moet het gebruik van het middel onmiddellijk worden gestaakt.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
  - o Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
  - o 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
  - o Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
  - o 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)
  - o Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
  - o Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. *transient ischaemic attack* (TIA))
  - o Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardioline-antistoffen, lupusanticoagulans)
  - o Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
  - o 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
- roken (zie rubriek 4.4).
- bestaan of geschiedenis van pancreatitis indien samenhangend met ernstige hypertriglyceridemie
- bestaan of geschiedenis van leverziekte zolang de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd
- (ook dubin-johnson- en rotorsyndroom)
- bestaan of geschiedenis van levertumoren (goedaardig of kwaadaardig)
- (vermoeden van) maligne aandoening van de genitale organen (bijv. in de borsten of het endometrium)
- Niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding
- Niet-gediagnosticeerde amenorroe
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.  
Dienobel is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir / paritaprevir / ritonavir en dasabuvir bevatten of met 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 Dienobel geschikt is.

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

In geval van vermoedelijke of bevestigde veneuze trombo-embolie (VTE) of arteriële trombo-embolie (ATE), moet het gebruik van gecombineerde hormonale contraceptiva (CHC) worden gestaakt. In het

geval dat antistollingstherapie wordt gestart, moet adequate alternatieve anticonceptie worden gestart vanwege de teratogeniteit van antistollingstherapie (coumarines).

- Bloedsomloopstoornissen

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

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum (CHC) verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten zoals Dienobel kunnen dit risiconiveau tot 1,6-voudig hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product waarvan bekend is dat het het laagste risico op VTE heeft, mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met gecombineerde hormonale anticonceptiva, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is 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).

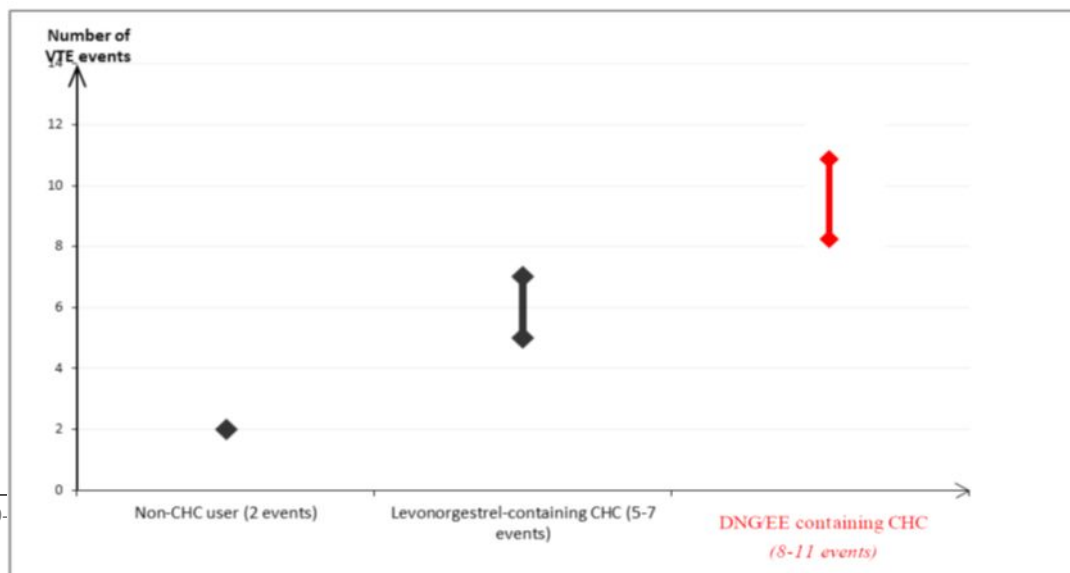
Epidemiologisch onderzoek bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva met lage dosis (< 50 µg) ethinylestradiol gebruiken, heeft aangetoond dat ongeveer 6 tot 12 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen.

- Naar schatting zullen ongeveer 6<sup>1</sup> van de 10.000 vrouwen die een levonorgestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken, over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen.
- Naar schatting<sup>2</sup> tussen 8 en 11<sup>2</sup> vrouwen van de 10.000 vrouwen die een CHC gebruiken die dienogest en ethinylestradiol bevatten, zullen in één jaar een VTE ontwikkelen.

Dit aantal VTE's per jaar is 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-evenementen per 10.000 vrouwen in één jaar



In extreem zeldzame gevallen werd bij gebruikers van gecombineerde hormonale anticonceptiva trombose gerapporteerd in andere bloedvaten, zoals hepatische, mesenterische, renale of retinale aders en slagaders.

### **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).

Dienobel 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**

<b>Risicofactor</b>	<b>Toelichting</b>
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.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma  Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pleister/pil/ring te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Dienobel niet vooraf is gestaakt.
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	Vooral 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 een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen,
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

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

Sommige van deze symptomen (bijv. "kortademigheid", "hoesten") zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties). Andere verschijnselen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

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

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

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. 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). Dienobel 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.

### **Tumoren**

## **Cervix**

In een aantal epidemiologische studies is een verhoogd risico op cervixcarcinoom gemeld bij vrouwen die langdurig combinatie-OAC's gebruikten. Er is nog verschil van mening over de mate waarin deze bevinding is toe te schrijven aan de vertekenende effecten van seksueel gedrag en andere factoren zoals infectie met het humaan papillomavirus (HPV).

## **Borsten**

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies rapporteerde dat het relatieve risico op het stellen van een diagnose van borstkanker licht verhoogd is (RR = 1,24) bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva innemen. Het verhoogde risico verdwijnt geleidelijk over een periode van 10 jaar na stopzetting van het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva. Doordat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het verhoogde aantal diagnoses van borstkanker bij vrouwen die momenteel gecombineerde orale anticonceptiva gebruiken of recentelijk hebben gebruikt, klein in verhouding tot het totale risico op borstkanker.

## **Lever**

In zeldzame gevallen zijn goedaardige levertumoren gerapporteerd bij gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva. In geïsoleerde gevallen hebben die tumoren geleid tot levensbedreigende intra- abdominale bloedingen. Als een vrouw die gecombineerde orale anticonceptiva inneemt, hevige bovenbuikpijn, een vergroting van de lever of tekenen van een intra-abdominale bloeding vertoont, moet bij de differentiële diagnose worden gedacht aan een levertumor.

Kwaadaardige tumoren kunnen levensbedreigend of fataal zijn.

## Andere aandoeningen

Vrouwen met hypertriglyceridemie of een familieanamnese hiervan, kunnen bij gebruik van een combinatie-OAC een verhoogd risico lopen op pancreatitis.

Hoewel bij veel vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken kleine verhogingen van de bloeddruk zijn gerapporteerd, zijn klinisch relevante verhogingen zeldzaam. Indien er echter tijdens gebruik van een combinatie-OAC een aanhoudend hoge bloeddruk is, moet de arts overwegen om het gebruik van het combinatie-OAC te staken en de hypertensie te behandelen. Waar dat passend wordt geacht, kan het gebruik van het combinatie-OAC worden hervat als met antihypertensieve therapie normotensieve waarden kunnen worden bereikt. Indien tijdens het gebruik van combinatie-OAC bij al bestaande hypertensie de constant verhoogde bloeddrukwaarden of de significante verhoging van de bloeddruk niet voldoende reageren op antihypertensieve behandeling, moet het gebruik van de combinatie-OAC echter worden gestaakt.

Over de volgende aandoeningen is gemeld dat deze optreden of verergeren zowel tijdens de zwangerschap als bij gebruik van combinatie-OAC's. Maar er is geen eenduidig bewijs dat er een verband met het combinatie-OAC-gebruik bestaat: aan cholestase gerelateerde geelzucht en/of pruritus; cholelithiasis; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch-uremisch syndroom; Sydenham-chorea; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies van het middenoor.

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

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen onderbreking van het gebruik van een combinatie-OAC noodzakelijk maken totdat de leverwaarden weer genormaliseerd zijn. Ook als er sprake is van recidiverende cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus die eerder optrad tijdens de zwangerschap of tijdens eerder gebruik van geslachtssteroiden, dient het gebruik van combinatie-OAC's te worden gestaakt.

Hoewel combinatie-OAC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt bij diabetespatiënten die laag gedoseerde combinatie-OAC's gebruiken (met <0,05 mg ethinylestradiol). Vrouwen met diabetes moeten echter onder zorgvuldige controle blijven tijdens het gebruik van het combinatie-OAC, vooral in de eerste fase van dit gebruik.

Verergering van endogene depressie, van epilepsie, van de ziekte van Crohn en van colitis ulcerosa zijn ook gemeld tijdens combinatie-OAC-gebruik.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, galactose-intolerantie, lactasedeficiëntie, sucrose-isomaltasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen Dienobel niet innemen.

### **Psychische stoornissen:**

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.

### ***Chloasma***

Chloasma kan zo nu en dan optreden, met name bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen die makkelijk chloasma krijgen, moeten blootstelling aan de zon of ultraviolette straling vermijden tijdens het combinatie-OAC-gebruik.

### Medisch onderzoek/visite

Voordat met Dienobel 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 Dienobel 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 efficiëntie

De werkzaamheid van combinatie-OAC's kan verminderd zijn wanneer de vrouw bijv. vergeet om een of meer tabletten in te nemen (zie rubriek 4.2), of bij gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2), of bij gelijktijdig gebruik van andere medicatie (zie rubriek 4.5).

### Cyclusstoornissen

Bij alle combinatie-OAC's kan onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, met name tijdens de eerste maanden van het gebruik. Daarom is een diagnostische beoordeling van dergelijk onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer 3 cycli.

In geval van een langdurige bloeding, of als het onregelmatige bloedverlies aanhoudt of optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, dient rekening gehouden te worden met niet-hormonale oorzaken en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om maligniteit of zwangerschap uit te sluiten. Hiertoe kan ook curettage behoren.

Bij sommige vrouwen kan het voorkomen dat er geen dervingsbloeding optreedt tijdens het tabletvrije interval. Als het combinatie-OAC volgens de aanwijzingen zoals beschreven in rubriek 4.2. is ingenomen, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het combinatie-OAC echter niet volgens deze aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven dervingsbloeding of als er twee keer achter elkaar geen dervingsbloeding optreedt, dient zwangerschap te worden uitgesloten voordat het gebruik van het combinatie-OAC wordt hervat.

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

Opm.: de voorschrijfinformatie van concomitante geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

#### **Effecten van andere geneesmiddelen op Dienobel**

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die de microsomale enzymen induceren, wat kan leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen en tot doorbraakbloedingen en/of falen van de anticonceptie.

#### **Management**

Enzyminductie kan al na enkele dagen behandeling optreden. De maximale enzyminductie wordt meestal na enkele weken gezien. Na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel kan de enzyminductie nog ongeveer 4 weken aanhouden.

#### **Kortdurende behandeling**

Vrouwen die een behandeling krijgen met enzyminducerende geneesmiddelen moeten tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode gebruiken boven op het gecombineerde orale anticonceptivum. De barrièremethode moet gedurende de volledige concomitante behandeling met het geneesmiddel worden gebruikt en gedurende 28 dagen na stopzetting daarvan.

Als de behandeling met het geneesmiddel nog wordt ingenomen na het einde van de actieve tabletten in de verpakking van het gecombineerde orale anticonceptivum, dan moeten de placebotabletten worden weggegooid en moet meteen met de volgende verpakking van het gecombineerde orale anticonceptivum worden gestart.

#### **Langdurige behandeling**

Bij vrouwen die langdurig worden behandeld met enzyminducerende werkzame stoffen, heeft een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode de voorkeur.

#### **Stoffen die de klaring van gecombineerde orale anticonceptiva verhogen (verminderde werking van gecombineerde orale anticonceptiva door enzyminductie), bijv.:**

Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcabazepine, topiramaat en producten die het kruidengeneesmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

### Stoffen met variabele effecten op de klaring van gecombineerde orale anticonceptiva

Bij gelijktijdige toediening met gecombineerde orale anticonceptiva kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers, met inbegrip van combinaties met HCV-remmers, de plasmaconcentraties van oestrogenen of progestagenen verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van die veranderingen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijfinformatie van concomiterende geneesmiddelen voor hiv/HCV geraadpleegd worden om mogelijke interacties te identificeren en de bijgaande aanbevelingen te raadplegen. In geval van twijfel moeten vrouwen die een behandeling krijgen met een proteaseremmer of met een non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer een aanvullende barrièremethode als anticonceptie gebruiken.

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

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers blijft onduidelijk.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-enzymremmers kan de plasmaconcentratie van het oestrogeen, progestageen of van beide verhogen.

Er is aangetoond dat een etoricoxibdosering van 60-120 mg/dag de plasmaconcentratie van ethinylestradiol 1,4 tot 1,6 keer verhoogt bij gelijktijdig gebruik van een combinatie-OAC met 0,035 mg ethinylestradiol.

### Effecten van Dienobel op andere geneesmiddelen

Combinatie-OAC's kunnen invloed hebben op het metabolisme van andere werkzame stoffen. Daarom kunnen de plasma- en weefselconcentraties stijgen (bijv. cyclosporine) of dalen (bijv. lamotrigine).

Op basis van in-vitro gegevens is remming van CYP-enzymen door dienogest niet aannemelijk bij de therapeutische dosis.

Klinische gegevens suggereren dat ethinyloestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt en tot een lichte (bijv. theofylline) of matige (bijv. tizanidine) stijging van de plasmaconcentraties leidt.

### Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische onderzoeken met patiënten die voor infecties met het hepatitis C-virus (HCV) werden behandeld met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, werden significant vaker verhogingen van het transaminase (ALT) gezien tot meer dan 5 keer de bovengrens van het normale (BGN) bij vrouwen die geneesmiddelen innamen die ethinylestradiol bevatten, zoals gecombineerde hormonale contraceptiva (CHC's). Bovendien werden bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir / pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevirverhogingen in ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten die ethinyloestradiol bevatten, zoals CHC's (zie rubrieken 4.3).

Daarom moeten gebruikers van Dienobel een alternatieve contraceptiemethode gebruiken (bv. contraceptie met alleen progestageen of niet-hormonale methoden), vooraleer te starten met deze gelijktijdige behandeling. Dienobel kan worden hernomen 2 weken na het einde van de behandeling met deze combinatie van geneesmiddelen.

## **Andere vormen van interacties**

### Laboratoriumtests

Het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva kan invloed uitoefenen op bepaalde laboratoriumtests waaronder biochemische parameters van de lever-, de schildklier, de bijnier- en de nierfunctie, de plasmaconcentratie van (drager)eiwitten, bijv. corticosteroid binding globulin en lipiden-/lipoproteïne fracties, parameters van het koolhydraatmetabolisme en parameters van de stolling en de fibrinolyse. De veranderingen

blijven over het algemeen binnen het normale bereik

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

##### Zwangerschap

Dienobel is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Indien tijdens gebruik van Dienobel zwangerschap optreedt, dient het gebruik onmiddellijk te worden gestopt.

Uitgebreide epidemiologische studies hebben noch een toegenomen risico op aangeboren afwijkingen laten zien bij kinderen van wie de moeder een combinatie-OAC gebruikte in de periode voorafgaand aan de zwangerschap, noch een teratogeen effect wanneer combinatie-OAC's onbedoeld tijdens de zwangerschap waren gebruikt.

In dierstudies werden bijwerkingen tijdens de dracht en de periode van borstvoeding waargenomen (zie rubriek 5.3). Gezien die experimentele resultaten bij dieren kan een ongewenst hormonaal effect van de werkzame stoffen niet worden uitgesloten. De algemene ervaring met combinatiepreparaten voor orale contraceptie tijdens de zwangerschap wijst evenwel niet op nadelige effecten bij de mens.

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

##### Borstvoeding

Borstvoeding kan door combinatie-OAC's worden beïnvloed omdat deze de kwantiteit van de moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen veranderen. Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of de metabolieten hiervan kunnen tijdens het gebruik van een combinatie-OAC in de moedermelk worden uitgescheiden en een negatieve invloed hebben op het kind.

Daarom mag Dienobel niet worden gebruikt voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt.

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

Dienobel heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De frequenties van bijwerkingen bij gebruik van Dienobel voor orale contraceptie en voor de behandeling van matige acne in klinische studies (n = 4.942) worden samengevat in de volgende tabel.

De frequentie van de mogelijke, hieronder opgesomde bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst. Zie de tabel.

<b>Systeem- /orgaanklas se (MedDRA v.12.0)</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vaginitis / vulvovaginitis vaginale candidiase of andere vulvovaginale schimmelinfectie	Ontsteking van de eileiders en de eierstokken, urineweginfecties, cystitis, mastitis, cervicitis, schimmelinfectie candidiase genoemd, koortsblaasjes, influenza, bronchitis, sinusitis, bovensteluchtweginfecties, virale infecties	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Baarmoederleiomyoom, lipoom in de borst	
Bloed- en Lymfestelsel-aandoeningen			Anemie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Endocriene aandoeningen			Virilisme	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Meer eetlust	Anorexie	
Psychische stoornissen		Depressieve gemoedsstemming	Depressie, geestesstoornissen, insomnia, slaapstoornissen, agressieve reacties	Stemmingsveranderingen, verminderd libido, verhoogd libido
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Migraine, duizeligheid	Ischemische beroerte en cerebrovasculaire stoornissen, dystonie	
Oogaandoeningen			Droog oog, oogirritatie, oscillopsie, verslechtering van het gezichtsvermogen	Intolerantie voor contactlenzen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Plotseling gehoorverlies, oorsuizen, vertigo, gehoordaling	
Hartaandoeningen			Cardiovasculaire aandoeningen, tachycardie <sup>1</sup>	
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, hypertensie	Tromboflebitis, trombose/longembolie, diastolische hypertensie, orthostatische hypotensie, blozen, varices, veneuze stoornissen, pijn in de aders VTE of ATE	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Astma, hyperventilatie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Buikpijn <sup>2</sup> , nausea, braken, diarree	Gastritis, enteritis, dyspepsie	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Acne, alopecia, rash <sup>3</sup> , jeuk <sup>4</sup>	Allergisch dermatitis, atopisch dermatitis / neurodermatitis, eczeem, psoriasis, hyperhidrose, chloasma, pigmentatiestoornis/hyperpigmentatie, seborroe, roos, hirsutisme,	Urticaria, erythema nodosum, erythema multiforme

			huidletsels, huidreacties, appelsienenhuid, 'spider'-naevus	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Rugpijn, musculoskeletale klachten, spierpijn, pijn in de extremiteiten	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijn in de borsten <sup>5</sup>	Onregelmatige menstratiebloeding <sup>6</sup> , metrorragie <sup>7</sup> , vergroting van de borsten <sup>8</sup> , oedeem van de borsten, dysmenorroe, vaginaal verlies, ovariumcysten, bekkenpijn	Cervixdysplasie, cysten van de adnexa uteri, pijn aan de adnexa uteri, Cysten in de borsten, fibrocystische borstziekte, dyspareunie, galactorroe, menstruatiestoornissen	Secretie van de borstklieren
Algemene aandoeningen en Toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid <sup>9</sup>	Pijn in de borstkas, perifeer oedeem, griepachtige symptomen, ontsteking, pyrexie, prikkelbaarheid	Vochtretentie
Onderzoeken		Gewicht verhoogd	Stijging van de serumtriglyceriden, hypercholesterolemie, gewicht verlaagd, gewichtsveranderingen	
Congenitale, familiale En genetische aandoeningen			Verschuiven van een asymptotische accessoire borst	

<sup>1</sup> Met inbegrip van snellere hartslag

<sup>2</sup> Met inbegrip van pijn in de boven- en de onderbuik, last in de buik, opzetting

<sup>3</sup> Met inbegrip van maculeuze huiduitslag

<sup>4</sup> Met inbegrip van veralgemeende jeuk

<sup>5</sup> Met inbegrip van borstsymptomen en gevoelige borsten

<sup>6</sup> Met inbegrip van menorrhagie, hypomenorroe, oligomenorroe en amenorroe

<sup>7</sup> Bestaat uit vaginale bloeding en metrorragie

<sup>8</sup> Met inbegrip van zwelling van de borsten/zwelling

<sup>9</sup> Met inbegrip van asthenie en malaise

De meest geschikte MedDRA-termen zijn gebruikt in bovenstaande tabel om bepaalde bijwerkingen te beschrijven. Synoniemen of gerelateerde aandoeningen zijn niet vermeld, maar ook daarmee moet rekening worden gehouden.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De volgende ernstige bijwerkingen, die besproken zijn in rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik", zijn gerapporteerd bij gebruiksters van combinatie-OAC's:

#### **Tumoren**

- Bij gebruiksters van combinatie-OAC's wordt de diagnose borstkanker iets vaker gesteld. Omdat borstkanker bij vrouwen onder de 40 jaar zelden voorkomt, is het extra risico klein ten opzichte van het totale risico van borstkanker. Het is niet bekend of er een oorzakelijk verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's.
- Levertumoren
- Cervixcarcinoom

#### **Andere aandoeningen**

- Vrouwen met hypertriglyceridemie (verhoogd risico op pancreatitis bij gebruik van combinatie-OAC's)
- Hypertensie



- Aandoeningen die kunnen optreden of verslechteren waarvan geen eenduidig bewijs is dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: cholestatische geelzucht, vorming van galstenen, porfyrie, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, Sydenham-chorea, herpes gestationis, aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Veranderingen in de glucosetolerantie of een effect op de perifere insulineresistentie
- Ziekte van Crohn, colitis ulcerosa
- Chloasma

### Interacties

Doorbraakbloedingen en/of ineffectieve contraceptie kunnen het gevolg zijn van interacties van andere geneesmiddelen (enzyme agonisten) met orale contraceptiva

### 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 nationale meldsysteem:

### België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

### Luxemburg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

e-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

of

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél.: (+352) 2478 5592

e-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

## 4.9 Overdosering

De acute orale toxiciteit van ethinyloestradiol en dienogest is zeer klein. Als een kind bijv. meerdere Dienobel-tabletten tegelijk inneemt, is het niet aannemelijk dat dit tot symptomen van toxiciteit leidt. Symptomen die in zulke gevallen kunnen optreden zijn misselijkheid, braken en onverwachte bloedingen. Vaginale bloedingen kunnen ook optreden bij meisjes die nog niet menstrueren en per ongeluk dit geneesmiddel hebben ingenomen. Een speciale behandeling is doorgaans niet nodig. Zo nodig kan een ondersteunende behandeling worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinatie. ATC-code: G03AA  
Alle hormonale anticonceptiva hebben een zeer klein faalpercentage als zij volgens de instructies worden gebruikt. Het faalpercentage kan stijgen als ze niet volgens de instructies worden gebruikt (bijv. als er tabletten worden overgeslagen).

In klinische onderzoeken met Dienobel is de volgende Pearl Index berekend:

Niet-gecorrigeerde Pearl Index: 0,454 (bovenste grens 95% BI: 0,701)

Gecorrigeerde Pearl Index: 0,182 (bovenste grens 95% BI: 0,358).

Dienobel is een combinatieproduct met antiandrogene werking voor orale anticonceptie met gebruik van ethinyloestradiol en het progestageen dienogest

Het anticonceptieve effect van Dienobel is gebaseerd op de interactie van verschillende factoren, waarvan de belangrijkste worden gezien als de remming van de ovulatie en veranderingen in de cervicale secretie.

Het antiandrogene effect van de combinatie van ethinylestradiol en dienogest is onder meer gebaseerd op een daling van de androgeenconcentratie in het serum. In een multicentrische studie met Dienobel konden een essentiële verbetering van de symptomen bij een lichte tot matige acne en een gunstig effect op de seborroe worden aangetoond.

Dienogest is een 19-nortestosteronderivaat dat in vitro een 10- tot 30-maal lagere affiniteit heeft voor de progesteronreceptor dan andere synthetische progestagenen. In vivogegevens bij dieren wezen op een sterk progestageen en een antiandrogene effect. In vivo heeft dienogest geen significant androgeen, mineralocorticoïd of glucocorticoïd effect.

De ovulatiereemmende dosering van dienogest alleen is 1 mg/d.

Met het gebruik van hoger gedoseerde COC's (50 µg ethinylestradiol) is er een kleiner risico van endometrium- en ovariumcarcinoom. Of dit ook geldt voor lager gedoseerde COC's moet nog worden bevestigd.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- Ethinylestradiol

#### Absorptie

Ethinylestradiol wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. De maximale serumconcentraties van ongeveer 67 pg/ml worden bereikt ongeveer 1,5 tot 4 uur na inname van een tablet Dienobel.

Tijdens de absorptie en het eerstestapgemetabolisme in de lever wordt ethinylestradiol sterk gemetaboliseerd, wat resulteert in een gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 44%.

#### Distributie

Ethinylestradiol bindt zich sterk (ongeveer 98%), maar niet-specifiek aan serumalbumine en verhoogt de

serumconcentraties van sexual hormone binding globulin (SHBG). Het absolute distributievolume van ethinylestradiol is 2,8 tot 8,6 l/kg.

#### Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat presystemische conjugatie zowel in de mucosa van de dunne darm als in de lever. Het wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering, maar veel verschillende gehydroxyeerde en gemethyleerde metabolieten worden gevormd en gevonden als vrije metabolieten en als glucuronide- en sulfaatconjugaten.

De klaringssnelheid is ongeveer 2,3 tot 7 ml/min/kg.

#### Eliminatie

De serumspiegels van ethinylestradiol dalen in twee fasen, die gekenmerkt worden door een halfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 1 uur en 10-20 uur.

Ethinylestradiol wordt niet in onveranderde vorm geëxcreteerd. De metabolieten worden in een 4-6-verhouding geëxcreteerd in de urine en de gal. De eliminatiehalfwaardetijd van de metabolieten is ongeveer 1 dag.

#### *Steady-state concentraties*

Steady-state concentraties worden bereikt gedurende de tweede helft van de behandelcyclus wanneer de serumconcentraties ethinylestradiol ongeveer twee keer zo hoog zijn vergeleken met een enkele dosis.

- Dienogest

#### Absorptie

Dienogest wordt na orale toediening snel en bijna volledig geabsorbeerd. Maximale serumconcentraties van 51 ng/ml worden bereikt ongeveer 2,5 uur na inname van een enkele tablet Dienobel. In combinatie met ethinylestradiol was de absolute biologische beschikbaarheid van dienogest ongeveer 96%.

#### Distributie

Dienogest bindt zich aan serumalbumine en niet aan SHBG of corticosteroid binding globulin (CBG). Ongeveer 10% van de totale serumconcentratie van het geneesmiddel bestaat uit vrij steroïd. 90% is aspecifiek gebonden aan albumine. De toename in SHBG geïnduceerd door ethinylestradiol heeft geen invloed op de serumeiwitbinding door dienogest. Het ogenschijnlijke distributievolume van dienogest is 37 tot 45 liter.

#### Biotransformatie

Dienogest wordt hoofdzakelijk afgebroken door hydroxylering en conjugatie tot endocrinologisch zeer inactieve metabolieten. Die metabolieten worden snel uit het plasma geëlimineerd zodat er geen essentiële metaboliet in humaan plasma wordt gevonden behoudens ongewijzigd dienogest. De totale klaring (Cl/F) na een eenmalige dosis is 3,6 l/uur.

#### Eliminatie

De serumspiegels van dienogest dalen met een halfwaardetijd van ongeveer 9 uur. Er worden slechts verwaarloosbare hoeveelheden dienogest in onveranderde vorm door de nieren geëxcreteerd. Na orale toediening van 0,1 mg dienogest per kg lichaamsgewicht is de verhouding renale/fecale excretie 3,2. Binnen 6 dagen wordt ongeveer 86% van de toegediende dosis geëlimineerd, waarbij de grootste hoeveelheid (42%) tijdens de eerste 24 uur in de urine wordt geëxcreteerd.

### Evenwichtstoestand

De farmacokinetiek van dienogest wordt niet beïnvloed door de SHBG-spiegel. Bij dagelijkse inname stijgen de serumspiegels van dienogest met ongeveer factor 1,5 en na 4 dagen toediening bereiken ze een evenwichtstoestand.

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

Niet-klinische onderzoeken met ethinyloestradiol en dienogest bevestigen het verwachte oestrogene en progestogene effect.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit. Men moet echter in gedachte houden dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen stimuleren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet

Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat  
Maiszetmeel  
Povidon K-30

#### Filmomhulling

Hypromellose 2910  
Macrogol 400 (PEG)  
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**

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakking, verpakkingsgrootten: 1x21, 3x21, 6x21 en 13x21 filmomhulde tabletten.

De blisterverpakkingen kunnen worden geleverd met een houder voor blisterverpakkingen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

EFFIK Benelux NV/SA  
Lenniksebaan 451  
1070 Anderlecht

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

BE456933

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 2014

Datum van laatste hernieuwing: 24 Oktober 2018

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

11/2022