

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Desolina 30, 0,150 mg / 0,030 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 0,150 mg desogestrel en 0,030 mg ethinylestradiol.  
Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat 55 mg, sojaboonolie (maximum 0,026 mg)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet voor oraal gebruik.

Witte, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van 5,00 mm en met teken "C" aan de ene kant en "7" aan de andere kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie

Bij de beslissing om Desolina 30 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 Desolina 30 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.

#### **Hoe wordt Desolina 30 ingenomen?**

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de verpakking staat aangegeven. Gedurende 21 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. Elke volgende verpakking begint na een tabletvrij interval van 7 dagen; tijdens dit interval treedt gewoonlijk een dervingsbloeding op. Deze begint meestal op dag 2-3 na de laatste tablet en is misschien nog niet beëindigd voor de volgende verpakking wordt gestart.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en de werkzaamheid van desogestrel bij adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### **Hoe Desolina 30 te starten**

*Geen voorafgaand gebruik van hormonale anticonceptiva (in de vorige maand)*

Het verdient de voorkeur om de eerste tablet in te nemen op de eerste dag van de natuurlijke cyclus van de vrouw (d.w.z. op de eerste dag van de menstruatie). Het is ook mogelijk om op dag 2-5 te beginnen, maar in

dat geval moeten aanvullende contraceptieve voorzorgsmaatregelen worden genomen gedurende de eerste 7 dagen van inname van de tabletten.

*Overschakeling van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum (gecombineerd oraal anticonceptivum (COC), vaginale ring of pleister voor transdermaal gebruik)*

Bij voorkeur wordt met Desolina 30 gestart op de dag na inname van de laatste werkzame tablet (de laatste tablet met werkzame stoffen) van de vorige COC, maar uiterlijk op de dag na het gebruikelijke tabletvrije interval (of de laatste placebotablet van de vorige COC).

Wanneer een vaginale ring of een anticonceptiepleister als COC werd gebruikt, wordt Desolina 30 bij voorkeur gestart op de dag van verwijdering, maar uiterlijk op de dag waarop de nieuwe ring of pleister had moeten worden geplaatst. In geen geval mag de hormoonvrije periode van haar vorige methode worden verlengd tot na de aanbevolen periode.

Als de vrouw haar vorige gecombineerde hormonale anticonceptiemethode consequent en correct heeft gebruikt gedurende de zeven voorafgaande dagen en het redelijk zeker is dat zij niet zwanger is, mag zij elke dag van haar cyclus overschakelen van haar vorige gecombineerde hormonale anticonceptiemethode op Desolina 30.

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

*Overschakeling van een methode met alleen progestageen (minipil, injectie, implantaat) of van een intra-uterien systeem (IUS) dat een progestageen afgeeft*

De vrouw mag op eender welke dag overschakelen van de minipil (een implantaat of een IUS op de dag dat het wordt verwijderd; van een injecteerbare middel wanneer de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar in al deze gevallen moeten aanvullende contraceptieve voorzorgsmaatregelen worden genomen gedurende de eerste 7 dagen na inname van de tabletten.

*Toediening postpartum in het eerste trimester*

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

*Toediening postpartum of toediening na een miskraam in het tweede trimester*

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

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

**Beleid bij gemiste tabletten**

Indien de gebruikster **minder dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, dan is de contraceptieve bescherming niet verminderd. De vrouw dient de tablet in te nemen zodra ze eraan denkt en de volgende tabletten in te nemen op het gebruikelijke tijdstip.

Als ze **meer dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, kan de contraceptieve bescherming verminderd zijn. Voor het innemen van vergeten tabletten gelden de volgende twee basisregels:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 dagen onderbroken zijn.
2. 7 dagen ononderbroken tablet-inname zijn nodig om voldoende onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as te bereiken.

Bijgevolg kan in de dagelijkse praktijk het volgende advies worden gegeven:

- Week 1

De gebruikster dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra ze eraan denkt, ook als dat betekent dat ze 2 tabletten tegelijkertijd moet innemen. Daarna gaat ze verder met het innemen van de tabletten op het gebruikelijke tijdstip. Daarnaast moet de volgende 7 dagen een barrièremethode zoals een condoom worden gebruikt. Als er in de voorafgaande 7 dagen geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, moet de mogelijkheid van een zwangerschap worden overwogen. Hoe meer tabletten overgeslagen worden en hoe dichter ze bij het normale tabletvrije interval liggen, hoe hoger het risico op zwangerschap.

- Week 2

De gebruikster dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra ze eraan denkt, ook als dat betekent dat ze 2 tabletten tegelijkertijd moet innemen. Daarna gaat ze verder met het innemen van de tabletten op het gebruikelijke tijdstip. Als de vrouw haar tabletten op de juiste manier heeft ingenomen in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste vergeten tablet, is het niet nodig om extra contraceptieve voorzorgen te gebruiken. Als ze echter meer dan 1 tablet heeft vergeten, moet de vrouw worden geadviseerd om 7 dagen lang extra voorzorgsmaatregelen te gebruiken.

- Week 3

Het risico van verminderde betrouwbaarheid dreigt door het komende tabletvrije interval van 7 dagen. Door het tabletinnameschema aan te passen, kan verminderde contraceptieve bescherming echter nog steeds worden voorkomen. Door één van de twee volgende opties aan te houden, is het dus niet nodig om extra contraceptieve voorzorgsmaatregelen te nemen op voorwaarde dat de vrouw in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste vergeten tablet alle tabletten correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet ze de eerste van deze twee opties volgen en ook de volgende 7 dagen extra voorzorgsmaatregelen nemen.

1. De gebruikster dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra ze eraan denkt, ook als dat betekent dat ze 2 tabletten tegelijkertijd moet innemen. Daarna gaat ze verder met het innemen van de tabletten op het gebruikelijke tijdstip. De volgende verpakking moet worden gestart zodra de huidige blisterverpakking is uitgenomen, dwz er mag geen onderbreking zijn. Het is onwaarschijnlijk dat de gebruikster een doorbraakbloeding krijgt tot het einde van de tweede verpakking, maar ze kan wel spotting of doorbraakbloedingen krijgen op dagen dat de tabletten worden ingenomen.
2. De vrouw kan ook geadviseerd worden om te stoppen met het innemen van tabletten uit de huidige blisterverpakking. Ze moet dan een tabletvrije interval van maximaal 7 dagen inlassen, inclusief de dagen dat ze geen tabletten heeft ingenomen, en vervolgens doorgaan met de volgende blisterverpakking.

Als de vrouw tabletten overslaat en vervolgens geen dervingsbloeding heeft in de eerstvolgende normale tabletvrije interval, moet de mogelijkheid van een zwangerschap worden overwogen.

### **Advies bij gastro-intestinale stoornissen**

In geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bijv. braken of diarree) is het mogelijk dat de absorptie niet volledig is en moeten aanvullende contraceptieve maatregelen worden genomen. Als braken optreedt

binnen 3-4 uur na inname van de tablet, moet zo snel mogelijk een nieuwe (vervangende) tablet worden ingenomen. De nieuwe tablet moet indien mogelijk binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van tabletinname worden ingenomen. Als er meer dan 12 uur is verlopen, geldt het advies betreffende vergeten tabletten zoals gegeven in rubriek 4.2 “Beleid bij vergeten tabletten”. Als de vrouw haar normale tabletinnameschema niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(en) uit een andere blisterverpakking nemen.

### **Hoe een dervingsbloeding uitstellen**

Om een menstruatie uit te stellen, moet de vrouw doorgaan met nog een blisterverpakking van Desolina 30 zonder tabletvrij interval. De verlenging kan zo lang doorgaan als gewenst, tot het einde van de tweede verpakking. Tijdens de verlenging kan de vrouw last hebben van doorbraakbloedingen of spotting. De regelmatige inname van Desolina 30 wordt dan hervat na het gebruikelijke tabletvrije interval van 7 dagen.

Om haar menstruatie naar een andere dag van de week te verschuiven dan de vrouw gewend is met haar huidige schema, kan haar geadviseerd worden om haar komende tabletvrije interval in te korten met het gewenste aantal dagen. Hoe korter het interval, hoe groter het risico dat ze geen dervingsbloeding heeft en last krijgt van doorbraakbloedingen en spotting tijdens de daaropvolgende verpakking (net als bij het uitstellen van een menstruatie).

### **4.3 Contra-indicaties**

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHCs) mogen niet worden gebruikt bij de volgende aandoeningen. Als een van de aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een combinatiepil, moet het product onmiddellijk worden gestopt.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
  - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
  - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
  - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
  - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
  - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack (TIA))
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans)
  - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
  - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
    - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
    - ernstige hypertensie
    - ernstige dislipoproteïnemie
- Pancreatitis of een voorgeschiedenis van pancreatitis indien samenhangend met ernstige hypertriglyceridemie.
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van ernstige leverziekte zolang de leverfunctiewaarden niet normaal zijn geworden.

- Bestaan of voorgeschiedenis van (goedaardige of kwaadaardige) levertumoren.
- Bekende of vermoeden van door geslachtshormoonafhankelijke tumoren (bijv. van de genitalen of de mammae)
- Endometriumhyperplasie.
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Allergie voor pindanootjes of soja.
- Desolina 30 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

##### 4.4.1 Waarschuwingen

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Desolina 30 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 Desolina 30 moet worden gestaakt.

##### 1. Circulatiestoornissen

#### 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 Desolina 30, kunnen tot twee keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico van 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 Desolina 30, 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<sup>1</sup> zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een desogestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6<sup>2</sup> vrouwen die een levonorgestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

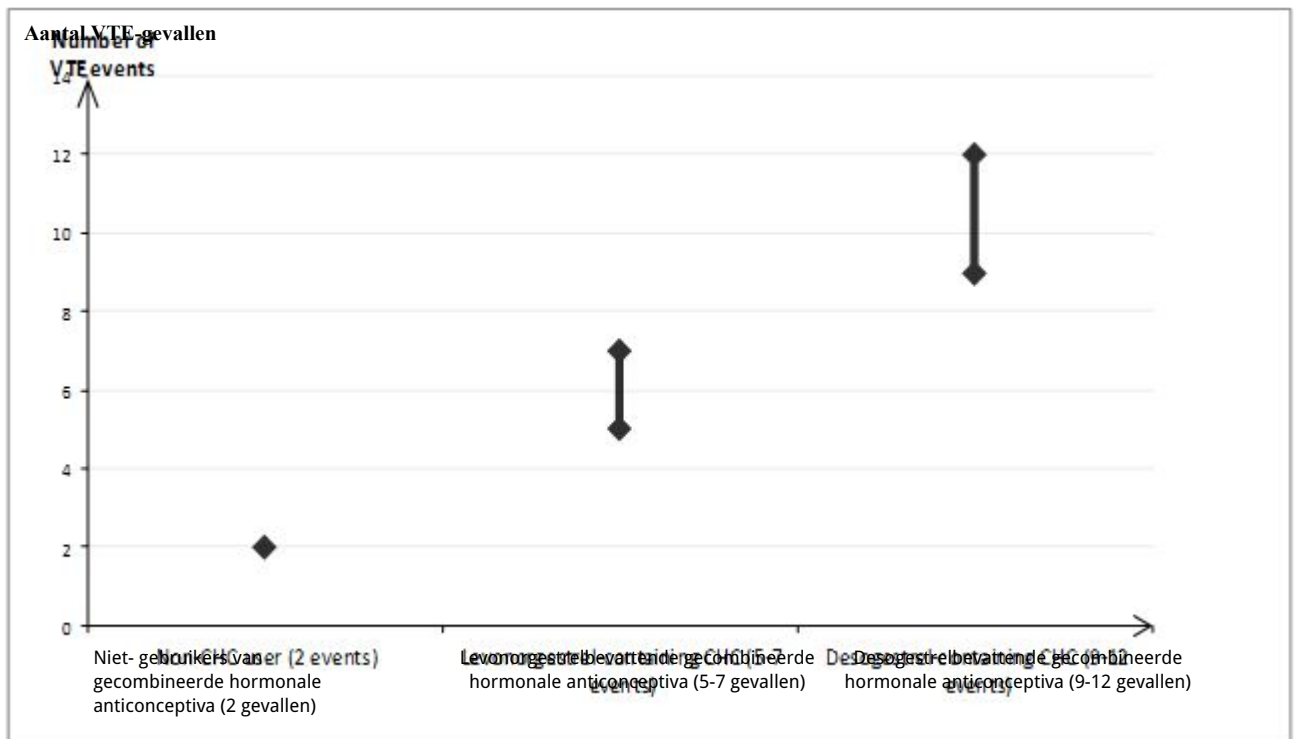
In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

<sup>1</sup> Deze incidenties werden geschat op basis van alle epidemiologische onderzoeksgegevens samen, met gebruik van relatieve risico's voor de verschillende producten, vergeleken met levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva.

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

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

**Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar**



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).

Desolina 30 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.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pleister/pil/ring te staken (in geval van een

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	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 Desolina 30 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). Desolina 30 is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

**Tabel: Risicofactoren voor ATE**

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m <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, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

#### *Symptomen van ATE*



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

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

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

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

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

- pijn, ongemak, druk, 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.

## 2. Tumoren

In sommige onderzoeken is een verhoogd risico op baarmoederhalskanker gemeld bij langdurige gebruiksters van orale anticonceptiemiddelen, maar er blijft onenigheid bestaan over de mate waarin dit is toe te schrijven aan de versturende effecten van seksueel gedrag of het gebruik van anticonceptiemiddelen en andere factoren zoals het humaan papillomavirus (HPV).

- Bij een meta-analyse van 54 epidemiologische studies werd aangetoond dat er een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) is op het stellen van een diagnose van borstkanker bij vrouwen die COC's gebruiken. Het verhoogde risico verdwijnt geleidelijk over een periode van 10 jaar na stoppen met het gebruik van een COC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het verhoogde aantal gevallen van borstkanker bij huidige en recente COC-gebruiksters klein in vergelijking met het totale risico op borstkanker. Deze studies leveren geen bewijs voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen patroon van verhoogd risico kan het gevolg zijn van een eerdere diagnose van borstkanker bij COC-gebruiksters, de biologische effecten van COC's of een combinatie van beide. De borstkankers die bij vrouwen die ooit COC's hebben gebruikt worden gediagnosticeerd, zijn klinisch meestal minder ver gevorderd dan de kanker die bij vrouwen die nooit COC's hebben gebruikt worden gediagnosticeerd.
- In zeldzame gevallen zijn goedaardige levertumoren en nog minder vaak maligne levertumoren gerapporteerd bij gebruiksters van COC's. In geïsoleerde gevallen hebben die tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Bij de differentiële diagnose van hevige bovenbuikpijn, hepatomegalie of tekenen van intra-abdominale bloeding bij vrouwen die COC's innemen, moet worden gedacht aan een levertumor.

## 3. Andere aandoeningen

- Vrouwen met hypertriglyceridemie of een familiale voorgeschiedenis van hypertriglyceridemie kunnen een hoger risico op pancreatitis lopen bij gebruik van COC's.

- Hoewel een lichte stijging van de bloeddruk is gerapporteerd bij veel vrouwen die COC's innamen, is een klinisch relevante stijging zeldzaam. Er is geen verband aangetoond tussen het gebruik van COC's en klinische hypertensie. Als echter een aanhoudende, klinisch significante hypertensie optreedt tijdens het gebruik van een COC, kan het COC veiligheidshalve worden stopgezet en moet de hypertensie worden behandeld. Zo gewenst, kan het gebruik van een COC worden hervat als de bloeddruk normaal is geworden met een bloeddrukverlagende behandeling.
- De volgende aandoeningen kunnen optreden of verslechteren tijdens de zwangerschap en gebruik van COC's, maar de bewijzen van een verband met het gebruik van COC's zijn niet afdoende: geelzucht en/of jeuk door cholestase; vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; gehoording door otosclerose.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem uitlokken of verergeren.
- In geval van acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kan het nodig zijn het gebruik van COC's te onderbreken tot de leverfunctiemarkers weer normaal zijn geworden. In geval van recidief van cholestatische icterus die voor het eerst is opgetreden tijdens een zwangerschap of vroeger gebruik van geslachtssteroiden, moeten de COC's worden stopgezet.
- Hoewel COC's een effect hebben op de perifere insulineresistentie en de glucosetolerantie, zijn er geen aanwijzingen dat het behandelingsschema bij diabetespatiënten die COC's gebruiken, moet worden gewijzigd. Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden geobserveerd tijdens inname van COC's.
- Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn in verband gebracht met het gebruik van COC's.
- Soms treedt een chloasma op, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een tendens tot chloasma moeten blootstelling aan de zon of ultraviolette stralen vermijden zolang ze COC's innemen.
- 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.
- Desolina 30 bevat lactose (55 mg). Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, Laplactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie die een lactosevrij dieet volgen, moeten daar rekening mee houden.

Bij het bepalen van de anticonceptiemethode(n) moet rekening worden gehouden met alle bovenstaande informatie .

#### **4.4.2 Medisch onderzoek/consultatie**

Voordat met Desolina 30 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 Desolina 30 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.

#### **4.4.3 Verminderde efficiëntie**

De werkzaamheid van Desolina 30 kan verminderd zijn in geval van gemiste tabletten (rubriek 4.2 ‘Advies bij vergeten tabletten’), gastro-intestinale stoornissen (rubriek 4.2 ‘Advies bij gastro-intestinale stoornissen’) of bij gelijktijdige medicatie die de plasmaconcentratie van ethinylestradiol en/of etonogestrel, de actieve metaboliet van desogestrel verlaagt (rubriek 4.5).

Fytotherapeutica die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten mogen niet gelijktijdig gebruikt worden met Desolina 30 wegens het risico op verlaagde plasmaconcentraties en verminderde klinische effecten van Desolina 30 (zie rubriek 4.5).

#### **4.4.4 Verminderde cycluscontrole**

Met alle COC's kunnen onregelmatige bloedingen (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van gebruik. Een evaluatie van onregelmatige bloedingen heeft dan ook pas zin na een aanpassingsinterval van ongeveer drie cycli.

Als de onregelmatige bloedingen aanhouden of optreden na vroegere regelmatige cycli, moet worden gedacht aan niet-hormonale oorzaken en zijn toereikende diagnostische maatregelen geïndiceerd om kanker of een zwangerschap uit te sluiten. Daarvoor kan een curettage vereist zijn.

Bij sommige vrouwen treedt geen dervingsbloeding op tijdens het tabletvrije interval. Als het COC werd ingenomen volgens de richtlijnen die worden beschreven in rubriek 4.2, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het COC echter voor de eerste gemiste dervingsbloeding niet werd ingenomen conform die instructies of als er tweemaal na elkaar geen dervingsbloeding optreedt, moet een zwangerschap worden uitgesloten voor het gebruik van het COC wordt voortgezet.

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

Nota: De bijsluiter van de concomiterende geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

#### **Pharmacodynamische interacties**

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-Cvirus (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 Desolina 30 overschakelen op een alternatieve vorm van anticonceptie (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiemiddelen wordt gestart. Desolina 30 kan worden hervat 2 weken na afronden van de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen.

### **Effect van andere geneesmiddelen op Desolina 30**

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen of kruidenproducten die microsomale enzymen induceren, met name cytochroom P450-enzymen (CYP), wat kan leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen en wat kan leiden tot doorbraakbloedingen en/of zwangerschap.

#### Behandelingsstrategie

Enzyminductie kan al na een paar dagen behandeling worden waargenomen. Maximale enzyminductie wordt doorgaans binnen een paar weken gezien. Na stopzetting van de behandeling met geneesmiddelen kan de enzyminductie ongeveer 28 dagen aanhouden.

#### Kortetermijnbehandeling

Vrouwen die enzyminducerende geneesmiddelen of kruidenproducten krijgen, moeten tijdelijk een barrièreanticonceptiemethode of een andere methode gebruiken. Een barrièreanticonceptiemethode moet worden gebruikt tijdens de gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen en gedurende 28 dagen na stopzetting van de behandeling.

#### Langetermijnbehandeling

Voor vrouwen die een langetermijnbehandeling krijgen met enzyminducerende geneesmiddelen, moet een alternatieve, betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode worden overwogen die niet wordt beïnvloed door het enzym-inducerende geneesmiddel.

De volgende interacties zijn gerapporteerd in de literatuur.

#### Stoffen die de klaring van Desolina 30 verhogen (enzyminductie), bijv.:

Fenytoïne, fenobarbital, primidon, bosentan, carbamazepine, rifampicine en hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir) en niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers (bijv. nevirapine, efavirenz) en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, rifabutine, felbamaat, griseofulvine en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

#### Stoffen met variabele effecten op de klaring van Desolina 30

Bij gelijktijdige toediening met hormonale anticonceptiva kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir) en niet-nucleoside-reversetranscriptaseremmers (bijv. nevirapine) en/of combinaties met Hepatitis C-Virus-remmers (HCV) de plasmaconcentraties van progestagenen, waaronder etonogestrel of oestrogeen, verhogen of verlagen. Het netto-effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de bijsluiters van concomiterende hiv-/HCV-geneesmiddelen worden geraadpleegd om mogelijke interacties en eventuele bijbehorende aanbevelingen vast te stellen. In geval van twijfel moeten vrouwen die worden behandeld met proteaseremmers of een niet-nucleoside-reversetranscriptaseremmer, aanvullende contraceptieve voorzorgsmaatregelen nemen.

#### Stoffen die de klaring van COCs verminderen (enzymremmers)

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers blijft onbekend.

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers (bv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine) of matige (bv. fluconazol, diltiazem, erytromycine) kan de serumconcentraties verhogen van oestrogenen of progestagenen, waaronder etonogestrel.

Men heeft gezien dat doses etoricoxib van 60 tot 120 mg/dag de plasmaconcentraties van ethinylestradiol respectievelijk 1,4 tot 1,6 keer verhoogd hebben, wanneer gelijktijdig genomen met een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel dat 0,035 mg ethinylestradiol bevat.

#### **Effecten van Desolina 30 op andere geneesmiddelen**

Orale anticonceptiva kunnen invloed hebben op het metabolisme van andere geneesmiddelen. Als gevolg daarvan kunnen de plasma- en weefselconcentraties ofwel stijgen (bijv. ciclosporine) of dalen (bijv. lamotrigine).

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

#### **Laboratoriumtests**

Het gebruik van contraceptieve steroïden kan de resultaten van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden waaronder biochemische parameters van de lever-, de schildklier-, de bijnier- en de nierfunctie, de plasmaconcentraties van (drager)eiwitten, bijv. corticosteroïdbindende globuline en lipiden/lipoproteïne fracties, parameters van het koolhydraatmetabolisme en parameters van de stolling en de fibrinolyse. De veranderingen blijven gewoonlijk binnen de normale referentiewaarden.

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

#### Zwangerschap

Desolina 30 is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Als een vrouw zwanger wordt tijdens behandeling met Desolina 30, moet verdere inname worden stopgezet. In de meeste epidemiologische studies werd echter geen hoger risico op aangeboren misvormingen gerapporteerd bij kinderen van moeders die COC's hadden gebruikt voor de zwangerschap, en er werd evenmin een teratogeen effect gerapporteerd als per ongeluk een COC werd gebruikt tijdens de vroege zwangerschap.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Desolina 30 hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### Borstvoeding

De melkproductie kan worden beïnvloed door COC's, omdat ze de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen veranderen. Daarom wordt het gebruik van COC's over het algemeen niet aanbevolen voor de zogende moeder haar kind volledig heeft gespeend. Kleine hoeveelheden van de contraceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen in de melk worden uitgescheiden, maar er zijn geen aanwijzingen dat dat een negatieve invloed heeft op de gezondheid van de zuigeling.

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

Desolina 30 heeft geen invloed op het vermogen om machines te besturen en te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

Bij vrouwen die een CHC gebruiken, is een verhoogd risico op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen waargenomen, waaronder myocardinfarct, beroerte, voorbijgaande ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie.

Zoals bij alle COC's kunnen er veranderingen optreden in het vaginale bloedingspatroon, vooral tijdens de eerste gebruiksmaanden. Dit kunnen veranderingen zijn in de bloedingsfrequentie (afwezig, minder, vaker of continu), de intensiteit (verminderd of toegenomen) of de duur.

Mogelijk gerelateerde bijwerkingen die zijn gemeld bij gebruikers van Desolina 30 of bij COC-gebruiksters in het algemeen, staan vermeld in onderstaande tabel<sup>1</sup>: Alle bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeemorgaanklasse en frequentie; vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) en zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem-/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			Overgevoeligheid	Verergering van de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem.
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Vochtretentie		
<b>Psychische stoornissen</b>	Depressieve gemoedsstemming Gestoorde gemoedsstemming	Verminderde libido	Verhoogde libido	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Migraine		
<b>Oogaandoeningen</b>			Intolerantie voor contactlenzen	
<b>Bloedvataandoeningen</b>			Veneuze tromboembolie (VTE); Arteriële tromboembolie (ATE)	
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	Nausea Buikpijn	Braken Diarree		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Rash Urticaria	Erythema nodosum Erythema multiforme	
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Pijn in de borsten Gevoelige borsten	Vergroting van de borsten	Vaginaal verlies Secretie uit de borsten	
<b>Onderzoeken</b>	Gewichtstoename		Gewichtsdeling	

<sup>1</sup> De meest gebruikte MedDRA-term om een bepaalde bijwerking te beschrijven, staat in de lijst. Synoniemen of verwante aandoeningen zijn niet vermeld, maar moeten ook in aanmerking worden genomen.

Sommige bijwerkingen die door gebruiksters van combinatie-OAC's zijn gemeld, worden gedetailleerd beschreven in rubriek 4.4, waaronder: hoge bloeddruk, hormoonafhankelijke tumoren (bijv. lever- of borsttumoren) en chloasma.

### Interacties

Doorbraakbloeding en/of falen van de anticonceptie kan het gevolg zijn van interacties tussen andere geneesmiddelen (enzyminductoren) en orale anticonceptie (zie rubriek 4.5).

### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) – e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen meldingen van ernstige, schadelijke gevolgen van een overdosis. De symptomen die in dat geval kunnen optreden, zijn: misselijkheid of braken, en bij jonge meisjes licht vaginaal bloedverlies. Er is geen antidotum en de verdere behandeling moet symptomatisch zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties  
ATC-code: G03A A09.

Het contraceptieve effect van COC's is gebaseerd op de gecombineerde werking van verschillende factoren, waarvan ovulatierepressie en veranderingen van het cervixslijmvlies de belangrijkste zijn. Naast bescherming tegen zwangerschap biedt het gebruik van COC's veel andere voordelen die, samen met de nadelen (zie rubrieken 4.4 en 4.8), belangrijk zijn bij het kiezen van een geschikte anticonceptiemethode. De cyclus is regelmatig en de menstruatie is meestal minder pijnlijk en met minder bloedingen. Hierdoor komt bloedarmoede door ijzertekort minder vaak voor. Verder toont het gebruik van de hoge dosering van gecombineerde orale anticonceptiva (50 µg ethinylestradiol) aanwijzingen voor een kleinere kans op fibrocysteuze borsttumoren, eierstokcysten, bekkenontstekingsziekte (PID), buitenbaarmoederlijke zwangerschap en endometrium- en eierstokkanker. Of dit ook geldt voor de laaggedoseerde gecombineerde orale anticonceptiva moet nog worden bevestigd.

#### *Pediatrische patiënten*

Er zijn geen klinische gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid bij adolescenten jonger dan 18 jaar.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### **Desogestrel**

##### *Absorptie*

Oraal toegediend desogestrel wordt snel en volledig geabsorbeerd en omgezet in etonogestrel. Piekserumconcentraties van ongeveer 2 ng/ml worden bereikt ongeveer 1,5 uur na toediening van een enkele dosis. De biologische beschikbaarheid is 62-81 %.

##### *Distributie*

Etonogestrel bindt zich aan serumalbumine en sex hormone binding globulin (SHBG). Slechts 2-4% van de totale serumconcentratie is aanwezig als vrij steroïde, 40-70% is specifiek gebonden aan SHBG. De door ethinylestradiol veroorzaakte stijging van SHBG beïnvloedt de distributie over de serumproteïnen, waardoor de SHBG-gebonden fractie stijgt en de albuminegebonden fractie daalt. Het ogenschijnlijke distributievolume van desogestrel is 1,5 l/kg.

#### *Biotransformatie*

Etonogestrel wordt volledig gemetaboliseerd langs de voor het metabolisme van steroïden bekende wegen. De metabolische klaringssnelheid uit het serum bedraagt ongeveer 2 ml/min/kg. Er werd geen interactie bij gelijktijdige toediening van ethinylestradiol vastgesteld.

#### *Eliminatie*

De serumspiegels van etonogestrel dalen in twee fasen. De terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 30 uur. Desogestrel en zijn metabolieten worden via de urine en de gal uitgescheiden in een verhouding van ongeveer 6/4.

#### *Evenwichtstoestand*

De farmacokinetiek van etonogestrel wordt beïnvloed door de SHBG-spiegels die met ethinylestradiol 3 keer zo hoog zijn. Bij dagelijkse toediening stijgen de serumconcentraties van etonogestrel ongeveer 2 tot 3 keer en bereiken een evenwichtstoestand tijdens de tweede helft van de behandelingscyclus.

### **Ethinylestradiol**

#### *Absorptie*

Per os toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piekserumconcentraties van ongeveer 80 pg/ml worden bereikt 1-2 uur na toediening van één enkele dosis. De absolute biologische beschikbaarheid als resultaat van presystemische conjugatie en eerstepassagemetabolisme is ongeveer 60%.

#### *Distributie*

Ethinylestradiol wordt sterk, maar aspecifiek gebonden aan serumalbumine (ongeveer 98,5%) en verhoogt de serumconcentraties van SHBG. Het ogenschijnlijke distributievolume is ongeveer 5 l/kg.

#### *Biotransformatie*

Ethinylestradiol ondergaat presystemische conjugatie zowel in het slijmvlies van de dunne darm als in de lever. Ethinylestradiol wordt vooral gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering, maar er worden allerhande gehydroxyeerde en gemethyleerde metabolieten gevormd en die zijn aanwezig als vrije metabolieten, glucuroniden en sulfaten. De metabole klaring is ongeveer 5 ml/min/kg. *In vitro* is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en een op het mechanisme gebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

#### *Eliminatie*

De serumspiegels van ethinylestradiol dalen in twee fasen. De terminale eliminatiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Onveranderd geneesmiddel wordt niet uitgescheiden; ethinylestradiolmetabolieten worden via de urine en de gal uitgescheiden in een verhouding van ongeveer 4/6. De halfwaardetijd van excretie van de metabolieten is ongeveer 1 dag.

#### *Evenwichtstoestand*

De evenwichtsconcentraties worden bereikt na 3-4 dagen; de serumconcentraties van het geneesmiddel zijn dan 30-40% hoger dan na toediening van één enkele dosis.

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

Uit preklinische gegevens blijkt dat er geen speciaal gevaar voor mensen bestaat wanneer COC's worden gebruikt zoals aanbevolen. Dit is gebaseerd op conventionele onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.



## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

- **Kern van de tablet**

Lactosemonohydraat

Maiszetmeel

Povidon K-30 (E1201)

D-alfatocoferol (E307)

Sojaboonolie

Gehydrateerd colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Stearinezuur (E570)

- **Filmomhulling**

Hypromellose 2910 (E464)

Triacetine (E1518)

Polysorbaat

Titaandioxide (E171)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

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

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Ceres Pharma NV

Kortrijksesteenweg 1091 bus B

B-9051 Sint-Denijs-Westrem

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

BE435565

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

Datum van eerste vergunning: 19/03/2013

Datum van verlenging van de vergunning: 14/04/2018

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

Datum van herziening van de tekst: 04/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2024