

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Droseffik 0,02 mg/3 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

24 roze filmomhulde tabletten (werkzame tabletten):

Elke filmomhulde tablet bevat 0,020 mg ethinylestradiol en 3 mg drospirenon.

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat 44 mg

4 witte filmomhulde (niet werkzame) placebotabletten:

De tablet bevat geen werkzame bestanddelen.

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat 89,5 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

De werkzame tablet is roze en rond met een diameter van 5,7 mm.

De placebotablet is wit en rond met een diameter van 5,7 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Droseffik voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de factoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE met Droseffik 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 Droseffik ingenomen?

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zonodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. De tabletinname is continu. Gedurende 28 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. Elke volgende blisterverpakking wordt gestart de dag na de laatste tablet van de vorige blisterverpakking. Een onttrekkingsbloeding treedt doorgaans de tweede of derde dag na het begin van de inname van de placebotabletten (laatste rij) op; deze bloeding is niet altijd voorbij op de dag waarop met de volgende blisterverpakking wordt begonnen.

Hoe beginnen met Droseffik?

- Geen voorafgaand gebruik van een hormonaal anticonceptivum (in de afgelopen maand)

De eerste tablet moet op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw worden ingenomen (d.w.z. op de eerste dag van de menstruatie).

- Overschakelen van een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel (gecombineerde orale anticonceptiepil (COC), vaginale anticonceptiering of anticonceptiepleister))

De vrouw dient bij voorkeur met Droseffik te starten op de dag na inname van de laatste werkzame tablet (de laatste tablet met de werkzame bestanddelen) van haar vorige COC maar niet later dan op de dag volgend op het gebruikelijke tabletvrije of placebotablet interval van haar voorgaande COC. Als een vaginale anticonceptiering of een anticonceptiepleister is gebruikt, dient de vrouw bij voorkeur te beginnen met Droseffik op de dag van verwijdering, maar niet later dan op de dag waarop de volgende ring of pleister zou moeten worden geplaatst.

- Overschakelen van een progestageenmethode (OAC met alleen een progestageen, injectiepreparaat, implantaat) of van een progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw mag overschakelen van een OAC met alleen een progestageen wanneer zij wil (van een implantaat of IUS op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar moet in al deze gevallen geadviseerd worden om tijdens de eerste 7 dagen van de tablet-inname aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw mag direct beginnen. In dit geval hoeft ze geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te nemen.

- Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester

Aangeraden moet worden om tussen de 21e en 28e dag na de partus of na een abortus in het tweede trimester te starten. Als een vrouw later begint, dan moet haar worden aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Als inmiddels echter geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met het COC begint.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Beleid bij vergeten tabletten

Placebotabletten uit de laatste (4e) rij van de blisterverpakking kunnen worden overgeslagen. Ze moeten echter worden weggegooid om te voorkomen dat de placebofase per ongeluk wordt verlengd.

Het volgende advies heeft alleen betrekking op **vergeten werkzame tabletten**:

Als een vrouw **minder dan 24 uur** te laat is met het innemen van een tablet, is de anticonceptieve werking niet verminderd. De vrouw moet deze tablet alsnog innemen zodra zij eraan denkt en de resterende tabletten op het gebruikelijke tijdstip innemen.

Als de vrouw meer **dan 24 uur** te laat is met het innemen van een tablet, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. Bij het beleid kunnen de volgende twee basisregels als leidraad dienen:

1. Het aanbevolen hormoonvrije tabletinterval is 4 dagen, het innemen van de tabletten mag nooit langer dan 7 achtereenvolgende dagen onderbroken worden.
2. Tabletten moeten 7 dagen zonder onderbreking worden ingenomen om de hypofyse-ovariumas voldoende te onderdrukken.

Derhalve kunnen in de klinische praktijk de volgende adviezen worden gegeven:

- Dag 1-7

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Aanvullend dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen na het vergeten een barrièremiddel, zoals bijvoorbeeld een condoom, te worden gebruikt. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de 7 dagen vóór het vergeten van de tabletten, dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. De kans op zwangerschap wordt groter naarmate er meer tabletten zijn vergeten en deze tabletten dichter bij de placebofase zijn vergeten.

- Dag 8-14

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Als de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de éérste vergeten tablet correct heeft ingenomen, is geen aanvullende anticonceptie nodig. Als de vrouw echter meer dan 1 tablet is vergeten, moet haar aangeraden worden om gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- Dag 15-24

Vanwege de naderende placebofase dreigt het gevaar van verminderde betrouwbaarheid. Door het aanpassen van het tabletinnameschema kan echter worden voorkomen dat de contraceptieve betrouwbaarheid daadwerkelijk vermindert. Bij het opvolgen van één van de volgende twee adviezen is dan ook geen aanvullende anticonceptie nodig, mits de vrouw alle tabletten in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste vergeten tablet correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet zij het eerste van de hierna gegeven adviezen volgen en bovendien gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel gebruiken.

1. De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen.
Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende werkzame tabletten tot deze op zijn. De 4 placebotabletten uit de laatste rij moeten worden weggegooid. Na de laatste werkzame tablet van de blisterverpakking moet de vrouw direct met een nieuwe blisterverpakking beginnen. De vrouw heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot na de laatste werkzame tabletten van de tweede blisterverpakking maar er kan wel 'spotting' of 'doorbraakbloeding' optreden op dagen van tabletinname.
2. De vrouw mag ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van de werkzame tabletten uit de huidige blisterverpakking. Ze moet dan de placebotabletten van de laatste rij innemen gedurende 4

dagen, inclusief de dagen waarop zij tabletten was vergeten, en na die periode doorgaan met de volgende blisterverpakking.

Als een vrouw na het vergeten van tabletten geen onttrekkingsbloeding heeft in de placebofase dan moet rekening worden gehouden met een eventuele zwangerschap.

Advies in het geval van gastro-intestinale stoornissen.

In het geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bijv. overgeven of diarree), kan de absorptie gestoord zijn en dienen aanvullende anticonceptiemaatregelen te worden gebruikt. Als braken optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een werkzame tablet, moet de vrouw zo snel mogelijk een nieuwe (vervangende) tablet innemen. De nieuwe tablet moet zo mogelijk binnen 24 uur na het normale innametijdstip worden ingenomen. Als er echter méér dan 24 uur zijn verstreken, geldt het advies voor het vergeten van tabletten dat in rubriek 4.2 "Beleid bij vergeten tabletten?" is gegeven. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere blisterverpakking nemen.

Hoe een onttrekkingsbloeding uit te stellen

Om een menstruatie uit te stellen dient de vrouw door te gaan met een volgende blisterverpakking van Droseffik, zonder de placebotabletten in te nemen. Het uitstellen kan worden aangehouden zolang als gewenst tot het einde van de actieve tabletten van de tweede blisterverpakking. Tijdens het uitstellen, kan de vrouw doorbraakbloeding of spotting ervaren. De reguliere inname van Droseffik wordt dan hervat na de placebotablet fase.

Als een vrouw de huidige begindag van haar bloeding wenst te verschuiven naar een andere dag, kan haar worden aangeraden haar eerstvolgende placebotabletphase te verkorten met zoveel dagen als zij wenst. Hoe korter de placebofase wordt, hoe groter de kans wordt dat ze geen onttrekkingsbloeding krijgt en doorbraakbloeding of spotting zal krijgen tijdens het gebruik van de volgende blisterverpakking (vergelijkbaar met het uitstellen van de menstruatie).

Aanvullende informatie over speciale populaties

Pediatrische patiënten

Droseffik is uitsluitend na de menarche geïndiceerd.

Ouderen

Droseffik is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Droseffik is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leverziekte. Zie ook rubrieken 4.3 en 5.2.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Droseffik is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen. Zie ook rubrieken 4.3 en 5.2.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) mogen niet worden gebruikt in aanwezigheid van een van de hieronder vermelde aandoeningen. Mocht een van deze aandoeningen voor het eerst optreden tijdens CHC-gebruik, dan moet met 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), antitrombineIII-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
 - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
 - Een hoog risico van 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 (anticardioliipine-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

- Manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen.
- Manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne).
- Aanwezigheid of vermoeden van geslachtssteroiden-afhankelijke maligne aandoeningen (bv. van de geslachtsorganen of de borsten).
- Vaginale bloedingen waarvan de diagnose niet is gesteld.
- Anamnese van migraine met focale neurologische symptomen.
- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Droseffik is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met de geneesmiddelen die ombitasvir / paritaprevir / ritonavir en dasabuvir bevatten of 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 Droseffik 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 Droseffik moet worden gestaakt.

In geval van vermoede of bevestigde VTE of ATE, moet het gebruik van het CHC worden stopgezet. Als een antistollingstherapie wordt gestart, moet een geschikte, alternatieve contraceptie worden gestart wegens de teratogeniciteit van de antistollingstherapie (coumarines).

- Circulatiestoornissen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum (CHC) verhoogt het risico van 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 Droseffik, 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 Droseffik, 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 CHC nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**

Bij vrouwen die geen CHC 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).

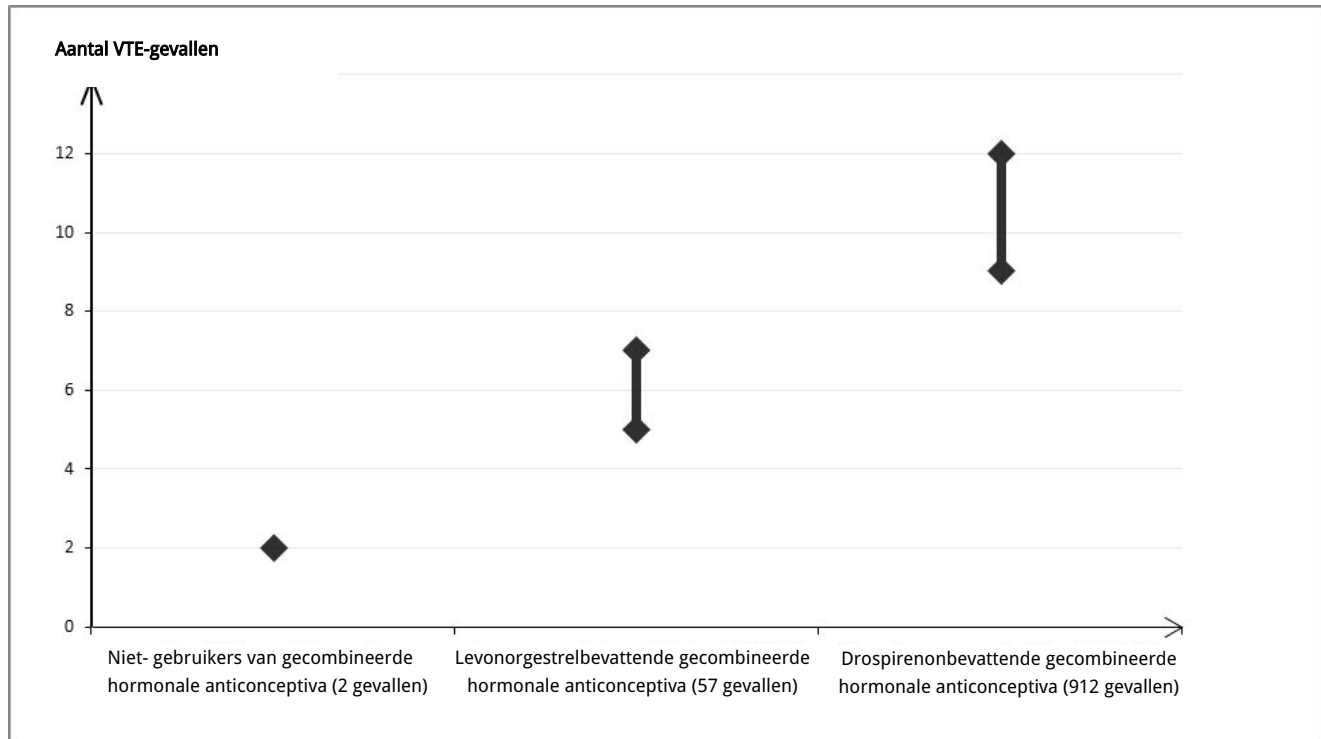
Naar schatting¹ zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een drospirenonbevattend CHC gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6² vrouwen die een levonorgestrelbevattende CHC's gebruiken.

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

VTE kan in 12% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

¹ Deze incidenties werden geschat op basis van alle epidemiologische onderzoeksgegevens samen, met gebruik van relatieve risico's voor de verschillende producten, vergeleken met levonorgestrelbevattende CHC.

² Middelste punt van het bereik ('mid-point of range') van 57 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

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 CHC, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën.

Risicofactoren voor VTE

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

Droseffik 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 CHC niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pil 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.
Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Droseffik niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te

opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 ^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een CHC
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar

Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over "Fertiliteit, 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 CHC 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 CHC's 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). Droseffik 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 CHC 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 CHC willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 ^e 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 CHC
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een CHC (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 CHC 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

Een verhoogd risico van cervixcarcinoom bij langdurige COC-gebruiksters (> 5 jaar) werd in enkele epidemiologische onderzoeken gemeld, maar er blijft controversie bestaan over de mate waarin deze bevinding

is toe te schrijven aan versturende effecten zoals seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft gerapporteerd dat er een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd bij vrouwen die huidige COC-gebruiksters zijn. Het verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen van het COC-gebruik. Omdat borstkanker zeldzaam is bij vrouwen onder de leeftijd van 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij huidige of recente COC-gebruiksters klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroon kan te wijten zijn aan een vroegere diagnose van borstkanker bij COC-gebruiksters, van de biologische effecten van COC's of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat de borstkankers, gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een COC hebben gebruikt, klinisch minder vergevorderd zijn dan de kankers gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een COC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen werden goedaardige levertumoren en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren bij COC-gebruiksters gemeld. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren tot levensbedreigend intra-abdominale bloedingen geleid. In de differentiaaldiagnose moet een levertumor overwogen worden als hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een intra-abdominale bloeding optreden bij vrouwen die een COC nemen.

Het risico op endometrium- en eierstokkanker is verminderd door het gebruik van hooggedoseerde COC's (50 µg ethinylestradiol). Of dit ook zo is voor laaggedoseerde COC's moet nog worden bevestigd.

Andere aandoeningen

Het progestageen bestanddeel in Droeffik is een aldosteron-antagonist met kaliumsparende eigenschappen. In de meeste gevallen is geen stijging van de kaliumspiegels te verwachten. In een klinische studie, bij sommige patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen, stegen de serumkaliumspiegels echter licht, maar niet significant tijdens drospirenon-inname. Daarom is het aanbevolen om het serumkalium te bepalen gedurende de eerste behandelingscyclus bij patiënten met nierinsufficiëntie en hoognormale waarden van het serumkalium voor behandeling, in het bijzonder tijdens gelijktijdig gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen. Zie ook rubriek 4.5..

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een familieanamnese hiervan, kan een verhoogd risico van pancreatitis bestaan als zij een COC gebruiken.

Hoewel bij veel vrouwen die een COC nemen, geringe verhogingen van de bloeddruk werden gerapporteerd, zijn klinisch relevante verhogingen zeldzaam. Enkel in deze zeldzame gevallen is onmiddellijke onderbreking van het COC-gebruik gerechtvaardigd. Indien tijdens het COC-gebruik bij reeds bestaande hypertensie, constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op een antihypertensieve therapie reageren, moet het COC worden gestaakt. Waar het gepast wordt geacht, kan het COC-gebruik worden hervat als er met een antihypertensieve therapie normale bloeddrukwaarden bereikt kunnen worden.

Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren zowel tijdens de zwangerschap als tijdens COC-gebruik, maar er is geen beslissend bewijs dat er verband bestaat met het COC-gebruik : geelzucht en / of pruritus in verband met cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

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

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen het onderbreken van het COC-gebruik noodzakelijk maken totdat de parameters van de leverfunctie genormaliseerd zijn. Opnieuw optreden van cholestatische geelzucht en / of aan cholestase gerelateerde pruritus nadat dit eerder was opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtssteroïden, maakt het stoppen van COC's noodzakelijk.

Hoewel COC'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 laaggedoseerde COC's gebruiken (die minder dan 0,05 mg ethinylestradiol bevatten). Vrouwen met diabetes moeten echter onder zorgvuldige controle blijven, in het bijzonder in het vroege stadium van COC-gebruik.

Er is melding gemaakt van een verslechtering van epilepsie, de ziekte van Crohn en van colitis ulcerosa tijdens COC-gebruik.

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 kan af en toe optreden, in het bijzonder bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met neiging tot chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden wanneer ze een COC innemen.

Elke roze tablet van dit geneesmiddel bevat 44 mg lactosemonohydraat per tablet, elke witte tablet bevat 89,5 mg waterdrij lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken

Elke roze tablet van dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Medisch onderzoek / controle

Voordat met Droseffik 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 Droseffik, 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 doeltreffendheid

De doeltreffendheid van COC's kan verminderd zijn in het geval van bv. vergeten tabletten (zie rubriek 4.2), gastrointestinale stoornissen (zie rubriek 4.2) of concomiterende medicatie (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

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

Indien het onregelmatige bloedverlies aanhoudt of pas optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, dan moet rekening gehouden worden met niet-hormonale oorzaken en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Die kunnen ook een curettage omvatten.

Bij sommige vrouwen kan het gebeuren dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de placebotablet fase. Als het COC volgens de aanwijzingen beschreven in rubriek 4.2, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het COC echter niet volgens deze aanwijzingen werd ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee onttrekkingsbloedingen ontbreken, moet zwangerschap worden uitgesloten vooraleer het COC-gebruik voort te zetten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nota: De productinformatie van concomiterende geneesmiddelen moet eerst geraadpleegd worden om potentiële interacties te identificeren.

- Effecten van andere geneesmiddelen op Droseffik

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

Beleid

Al na enkele dagen van behandeling kan enzyminductie waargenomen worden. De maximale enzyminductie wordt over het algemeen binnen enkele weken gezien. Na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel kan de enzyminductie ongeveer 4 weken aanhouden.

Kortdurende behandeling

Vrouwen die behandeling met enzym-inducerende geneesmiddelen ondergaan, dienen naast het COC tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode toe te passen. De barrièremethode moet gedurende de gehele tijd van de gelijktijdige geneesmiddelbehandeling en gedurende 28 dagen na het stopzetten ervan toegepast worden. Indien de geneesmiddelbehandeling voorbij het einde van de actieve tabletten in de COC-verpakking loopt, moeten de placebotabletten weggegooid worden en dient er direct met de volgende COC-verpakking gestart te worden.

Langdurige behandeling

Voor vrouwen die een langdurige behandeling met leverenzym-inducerende werkzame stoffen ondergaan, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aanbevolen. De volgende interacties zijn in de literatuur gerapporteerd.

*Stoffen die de klaring van COC's verhogen (verminderde werkzaamheid van COC's door enzyminductie), bijv.: Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en hiv-medicatie ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die het kruidengeneesmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.*

Stoffen met variabele effecten op de klaring van COC's:

Bij gelijktijdige toediening met COC's kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers, waaronder combinatie met HCV-remmers, de plasmaconcentraties van oestrogeen of progestagenen verhogen of verlagen. Het netto-effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom dient de voorschrijfinformatie van gelijktijdige hiv/HCV-medicatie geraadpleegd te worden om mogelijke interacties en bijbehorende aanbevelingen vast te stellen. Bij twijfel dienen vrouwen die behandeling

met een proteaseremmer of niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer ondergaan een extra barrière-anticonceptiemethode toe te passen.

Stoffen die de klaring van COC's verminderen (enzymremmers):

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is nog niet bekend.

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van het oestrogeen of het progestageen of beide verhogen.

In een onderzoek met meerdere doses van een combinatie van drospirenon (3 mg/dag) en ethinylestradiol (0,02 mg/dag) werd de AUC(0-24h) van drospirenon en ethinylestradiol respectievelijk 2,7 keer en 1,4 keer verhoogd bij gelijktijdige toediening van de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol gedurende 10 dagen.

Er is aangetoond dat etoricoxib in doses van 60 tot 120 mg/dag de plasmaconcentraties van ethinylestradiol met respectievelijk 1,4 tot 1,6 keer verhoogt wanneer het gelijktijdig werd gebruikt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevat.

- Effecten van Droseffik op andere geneesmiddelen

COC's kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Als gevolg daarvan, kunnen de concentraties in plasma en weefsels ofwel toenemen (bv cyclosporine) ofwel afnemen (bv. lamotrigine).

Op basis van *in-vivo*-interactieonderzoek bij vrijwilligsters die omeprazol, simvastatine en midazolam gebruiken als indicatorsubstraat, is een klinisch relevante interactie van drospirenon in doses van 3 mg met het door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van andere werkzame stoffen onwaarschijnlijk.

Uit klinische gegevens blijkt dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt, wat leidt tot een zwakke (bijv. theofylline) of matige (bijv. tinazidine) verhoging van de plasmaconcentratie ervan.

- Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische onderzoeken met patiënten die werden behandeld voor hepatitis C-virusinfecties (HCV) met de geneesmiddelen die ombitasvir / paritaprevir / ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine bevatten, traden transaminase (ALT) -verhogingen van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal (ULN) significant vaker op bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruiken, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Daarnaast werden ook bij patiënten die met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir werden behandeld ALT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruiken (zie rubriek 4.3).

Daarom moeten Droseffik -gebruikers overschakelen naar een alternatieve anticonceptiemethode (bijv. Alleen progestageen-anticonceptie of niet-hormonale methoden) voordat met de therapie met dit combinatiegeneesmiddel wordt begonnen. Droseffik kan opnieuw worden gestart 2 weken na voltooiing van de behandeling met dit combinatiegeneesmiddelregime.

Bij patiënten zonder renale insufficiëntie werd bij gelijktijdig gebruik van drospirenon en ACE-remmers of NSAID's geen significant effect op het serumkalium gezien. Toch is gelijktijdig gebruik van Droseffik met aldosteronantagonisten of kaliumsparende diuretica niet onderzocht. In dit geval dient het serumkalium tijdens de eerste behandelingscyclus gecontroleerd te worden. Zie ook rubriek 4.4.

- Andere vormen van interacties
- Laboratoriumbepalingen

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen beïnvloeden, waaronder de biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaspiegels van (transport) proteïnen, bv. corticosteroïdbindend globuline en lipiden / lipoproteïnefracties, parameters van het

koolhydraatmetabolisme en parameters van bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normale laboratoriumbereik. Drospirenon veroorzaakt een toename van de plasmarenineactiviteit en van het plasma-aldosteron, als gevolg van zijn lichte antimineralecorticoïde activiteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Droseffik is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Indien zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Droseffik, dient het preparaat onmiddellijk gestaakt te worden. Uitgebreide epidemiologische onderzoeken hebben niet gewezen op een toegenomen risico van aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder een COC gebruikte in de periode voorafgaand aan de zwangerschap, noch op een teratogeen effect wanneer een COC onopzettelijk tijdens de zwangerschap werd gebruikt.

Dierproeven hebben ongewenste effecten tijdens zwangerschap en borstvoeding aangetoond (zie rubriek 5.3). Gebaseerd op deze gegevens bij dieren, kunnen ongewenste effecten, te wijten aan de hormonale werking van de werkzame bestanddelen, niet worden uitgesloten. Echter, de algemene ervaring met COC's tijdens de zwangerschap leverde geen bewijs van een werkelijk ongewenst effect bij mensen.

De beschikbare gegevens met betrekking tot het gebruik van Droseffik tijdens de zwangerschap zijn te beperkt om er een conclusie op te mogen baseren over de negatieve effecten van Droseffik op de zwangerschap, de gezondheid van de foetus of het pasgeboren kind. Tot dusver zijn er geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.

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

Borstvoeding

De lactatie kan worden beïnvloed door COC's, omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en zijn samenstelling veranderen. Daarom dient het gebruik van COC's in het algemeen niet aanbevolen te worden vooraleer de moeder volledig met de borstvoeding is gestopt. Tijdens COC-gebruik kunnen kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en / of hun metabolieten worden uitgescheiden met de melk. Deze hoeveelheden kunnen een invloed hebben op het kind.

Vruchtbaarheid

Droseffik is geïndiceerd voor de preventie van zwangerschap. Voor informatie over herstel van de vruchtbaarheid, zie rubriek 5.1.

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

Er werden geen studies uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er werden bij COC-gebruiksters geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Voor ernstige bijwerkingen bij COC-gebruiksters, zie ook rubriek 4.4.

De volgende ongewenste geneesmiddelenreacties werden tijdens het gebruik van Droseffik gerapporteerd:

Onderstaande tabel rapporteert bijwerkingen volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen (MedDRA SOCs). De frequenties zijn gebaseerd op de gegevens van klinisch onderzoek. De meest geschikte MedDRA-term is gebruikt voor het beschrijven van een bepaalde bijwerking, samen met synoniemen en verwante aandoeningen.

Bijwerkingen die in verband zijn gebracht met het gebruik van Droseffik als oraal anticonceptivum of in de behandeling van matige acne vulgaris volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en MedDRA-termen.

Systeem / orgaanklasse (MedDRA versie 9.1)	Frequentie van bijwerkingen			
	Vaak ≥1/100 tot <1/10	Soms ≥1/1.000 tot <1/100	Zelden ≥1/10.000 tot <1/1.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candidiasis	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Anemie Trombocytemie	
Immuunsysteemaandoeningen			Allergische reactie	Overgevoeligheid verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Endocriene aandoeningen			endocriene aandoening	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Toegenomen eetlust Anorexie Hyperkaliëmie Hyponatriëmie	
Psychische stoornissen	Emotionele labiliteit	Depressie Zenuwachtigheid Slaapstoornis	anorgasmie insomnia	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid Paresthesie	Vertigo Tremor	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Hypo-acusis	
Oogaandoeningen			Conjunctivitis Droge ogen Gezichtstoornis	
Hartaandoeningen			Tachycardie	
Bloedvataandoeningen		Migraine Variceuze venen Hypertensie	Flebitis Bloedvataandoening Neusbloeding Flauwvallen Veneuze trombo-embolie (VTE) longembolie [PE]	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea	Buikpijn Braken Dyspepsie Flatulentie Gastritis Diarree	Vergrote (onder)buik Maagdarmsstelselaandoening Volle maag en darmen Hiatus hernia Orale candidiasis Constipatie Droge mond	
Lever- en galaandoeningen			Pijn aan de galwegen of galblaas Cholecystitis	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne Pruritus Uitslag	Chloasma Eczeem Alopecia Acneiforme dermatitis Droge huid Erythema nodosum Hypertrichose Huidaandoening Huidstriemen Contact dermatitis Fotosensitieve dermatitis Huidknobbeltjes	Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen		Rugpijn Pijn in ledematen Spierkrampen		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijn in de borsten Metrorragie* Amenorroe	Vaginale candidiasis Pijn in het bekken Vergroten van de borsten Uterien/vaginaal bloedverlies*	Dyspareunie Vulvovaginitis Postcoïtaal bloedverlies Onttrekkingsbloeding Kyste in de borst	

		Genitale afscheiding Warmte-opwellingen Vaginitis Menstruatiestoornissen Dysmenorroe Hypomenorroe Menoragie Vaginale droogheid Verdacht Papanicolaou uitstrijkje Verminderde libido	Hyperplasie in de borsten Neoplasmata in de borsten Cervicale poliep Endometrium atrofie Ovariumkysten Groter worden van de baarmoeder	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie Meer zweten Oedeem (gegeneraliseerd oedeem, perifeer oedeem, oedeem in het gezicht)	Malaise	
Onderzoeken		Gewichtstoename	Gewichtsafname	

*onregelmatig bloedverlies neemt gewoonlijk af met het voortzetten van de behandeling

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

De volgende ernstige bijwerkingen die zijn besproken in rubriek 4.4, werden gerapporteerd bij vrouwen die COC's gebruiken:

- Veneuze trombo-embolische aandoeningen
- Arteriële trombo-embolische aandoeningen
- Hypertensie
- Levertumoren
- Optreden of verslechteren van aandoeningen waarvoor geen eenduidig bewijs bestaat over het verband met COC-gebruik: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, migraine, endometriose, uterusmyomen, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom, cholestatische geelzucht.
- Chloasma
- Acute en chronische leverfunctiestoornissen kunnen het staken van het COC-gebruik noodzakelijk maken totdat de parameters van de leverfunctie weer genormaliseerd zijn.
- Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen de symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren.

De frequentie van de diagnose borstkanker is heel licht toegenomen bij COC-gebruiksters. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de leeftijd van 40 jaar, is het aantal extra gevallen klein vergeleken met het totale risico van borstkanker. Een oorzakelijk verband met COC-gebruik is onbekend. Voor verdere informatie, zie rubriek 4.3 en 4.4.

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 :

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten,
Afdeling Vigilantie

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

website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Er is nog geen enkele ervaring met een overdosis van Droseffik. Op basis van algemene ervaring met gecombineerde orale anticonceptiva zijn de symptomen die in dit geval eventueel kunnen optreden: misselijkheid, braken en onttrekkingsbloeding. Onttrekkingsbloeding kan zelfs bij meisjes vóór hun menarche optreden als zij het geneesmiddel per ongeluk innemen. Er zijn geen antidota en verdere behandeling dient symptomatisch te verlopen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties.
ATC-code: G03AA12

Pearl index voor het falen van de methode: 0,41 (bovenste, tweezijdige 95%- betrouwbaarheidsgrens: 0,85)
Totale Pearl Index: (falen van de methode + patiëntenfalen): 0,80 (bovenste tweezijdige 95% betrouwbaarheidsgrens : 1,30).

De anticonceptieve werking van Droseffik is gebaseerd op de interactie van verschillende factoren, waarvan de remming van de ovulatie en de veranderingen in het endometrium als de belangrijkste worden beschouwd.

In een ovulatieremmingsonderzoek gedurende 3 cycli waarin drospirenon 3 mg / ethinylestradiol 0,020 mg in een 24-daags schema en een 21-daags schema werd vergeleken, was het 24-daagse schema geassocieerd met een grotere onderdrukking van de follikelontwikkeling. Na opzettelijk ingevoerde doseringsfouten tijdens de derde behandelingscyclus vertoonde een groter deel van de vrouwen in het 21-daagse schema ovariumactiviteit, waaronder ontsnappingsovulaties, in vergelijking met de vrouwen die het 24-daagse schema volgden. Tijdens de nabehandelingscyclus keerde de ovariumactiviteit bij 91,8% van de vrouwen die het 24-daagse schema ondergingen terug naar niveaus van vóór de behandeling.

Droseffik is een gecombineerd oraal anticonceptivum met ethinylestradiol en het progestageen drospirenon. Bij een therapeutische dosering bezit drospirenon ook anti-androgene en lichte antimineralecorticoïde eigenschappen. Het heeft geen oestrogene, glucocorticoïde noch antiglucocorticoïde activiteit. Dit geeft drospirenon een farmacologisch profiel dat sterk lijkt op het natuurlijke hormoon progesteron.

Vanuit klinische onderzoeken zijn er aanwijzingen dat de lichte antimineralecorticoïde eigenschappen van Droseffik resulteren in een licht antimineralecorticoïd effect.

Er zijn twee dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies in meerdere centra uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van Droseffik bij vrouwen met matige acne vulgaris te evalueren.

In vergelijking met placebo toonde Droseffik na zes maanden behandeling een statistisch significant grotere reductie van 15,6% (49,3% versus 33,7%) in ontstekingslesies, 18,5% (40,6% versus 22,1%) in niet-ontstekingslesies en 16,5% (44,6% versus 28,1%) in het totale aantal lesies. Bovendien was een hoger percentage vrouwen, 11,8% (18,6% versus 6,8%), 'schoon' of 'nagenoeg schoon' op de Investigator's Static Global Assessment (ISGA) schaal.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Drospirenon

Absorptie

Oraal toegediend drospirenon wordt snel en nagenoeg volledig geabsorbeerd. Maximale concentraties van de werkzame stof in het serum van ongeveer 38 ng / ml worden bereikt ongeveer 1 - 2 uur na eenmalige inname. De biologische beschikbaarheid ligt tussen 76 en 85%. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van drospirenon.

Distributie

Na orale toediening nemen de serumdrospirenonspiegels af met een terminale halfwaardetijd van 31 uur. Drospirenon bindt aan plasma-albumine en bindt niet aan geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) of corticoïdbindend globuline (CBG). Slechts 3 - 5% van de totale serumconcentratie van de werkzame stof is aanwezig als vrij steroïd. De door ethinylestradiol geïnduceerde toename van het SHBG beïnvloedt de serum-eiwitbinding van drospirenon niet. Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume van drospirenon is $3,7 \pm 1,2$ l / kg.

Biotransformatie

Drospirenon wordt in hoge mate gemetaboliseerd na orale toediening. De belangrijkste metabolieten in het plasma zijn de zure vorm van drospirenon, die wordt gevormd door het openen van de lactonring en het 4,5-dihydrodrospirenon-3-sulfaat, dat wordt gevormd door reductie en vervolgens sulfatering. Drospirenon ondergaat ook oxidatief metabolisme gekatalyseerd door CYP3A4.

In vitro heeft drospirenon het vermogen om de cytochroom P450-enzymen CYP1A1, CYP2C9 en CYP2C19 en CYP3A4 zwak tot matig te remmen.

Eliminatie

De metabolische klaringssnelheid van drospirenon in het serum is $1,5 \pm 0,2$ ml / min / kg. Drospirenon wordt slechts in spoorhoeveelheden in ongewijzigde vorm uitgescheiden. De metabolieten van drospirenon worden uitgescheiden met de feces en de urine met een uitscheidingsverhouding van ongeveer 1,2 tot 1,4. De halfwaardetijd van de metabolietenuitscheiding met de urine en feces is ongeveer 40 uur.

Steady-state-concentratie

Tijdens een behandelingscyclus worden maximale steady-state-concentraties van drospirenon in serum van ongeveer 70 ng / ml na ongeveer 8 dagen behandeling bereikt. De serumdrospirenonspiegels accumuleerden met een factor van ongeveer 3 als gevolg van de verhouding tussen de terminale halfwaardetijd en het doseringsinterval.

Speciale patiëntengroepen

Effect van nierinsufficiëntie

De steady state van serumdrospirenonspiegels bij vrouwen met milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring CL_{Cr}, 50-80 ml / min) waren vergelijkbaar met die van vrouwen met normale nierfunctie. De serumdrospirenonspiegels waren gemiddeld 37% hoger bij de vrouwen met matige nierinsufficiëntie (CL_{Cr}, 30-50 ml / min) vergeleken met die van vrouwen met normale nierfunctie.

Behandeling met drospirenon werd ook goed verdragen door vrouwen met milde en matige nierinsufficiëntie. Behandeling met drospirenon heeft geen enkel klinisch significant effect op de serumkaliumconcentratie getoond.

Effect van leverinsufficiëntie

In een studie waarbij een enkele dosis werd toegediend was de orale klaring (CL/F) met ongeveer 50 % afgenomen bij vrijwilligers met matige leverinsufficiëntie, vergeleken met die met een normale leverfunctie. De waargenomen afname van de drospirenonklaring bij vrijwilligers met een matige leverinsufficiëntie liet zich

niet vertalen in een duidelijk verschil in serumkaliumconcentraties. Zelfs in aanwezigheid van diabetes en gelijktijdige behandeling met spironolacton (twee factoren die een patiënte kunnen voorbeschikken tot hyperkaliëmie) werd geen toename van de serumkaliumconcentratie hoger dan de bovenste limiet van de normaalwaarden waargenomen. Er kan worden geconcludeerd dat drospirenon goed wordt verdragen door patiënten met een milde of matige leverinsufficiëntie (Child- Pugh B).

Etnische groepen

Er werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van drospirenon of ethinylestradiol tussen Japanse en Kaukasische vrouwen waargenomen.

Ethinylestradiol

Absorptie

Oraal toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piekserspiegels van ongeveer 33 pg / ml worden binnen de 1-2 uur na enkelvoudige orale toediening bereikt. Ten gevolge van de presystemische conjugatie en het first-pass metabolisme is de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 60%. Gelijktijdige inname van voedsel verminderde de biologische beschikbaarheid van ethinylestradiol in ongeveer 25% van de onderzochte proefpersonen terwijl er geen verandering werd geobserveerd bij de anderen.

Distributie

Ethinylestradiolserumspegels dalen in twee fases, de terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Ethinylestradiol wordt in hoge mate (ongeveer 98,5%), maar niet-specifiek, aan serumalbumine gebonden en induceert een stijging van de SHBG- en corticoïdbindend globuline (CBG)-serumconcentraties. Er werd een schijnbaar distributievolumen van ongeveer 5 l / kg bepaald.

Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat aanzienlijk first-pass-metabolisme in de darmen en de lever. Ethinylestradiol wordt primair gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, maar er wordt een brede variëteit van gehydroxyeerde en gemethyleerde metabolieten gevormd, en deze zijn aanwezig als vrije metabolieten en als conjugaten met glucuronide of sulfaat. De metabole klaringssnelheid van ethinylestradiol is ongeveer 5 ml / min / kg. *In vitro* is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2, evenals een op mechanisme gebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

Eliminatie

Ethinylestradiol wordt niet in een significante hoeveelheid in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten van ethinylestradiol worden uitgescheiden in een urine / feces verhouding van 4:6. De halfwaardetijd van de uitscheiding van de metabolieten is ongeveer 1 dag.

Steady-state-concentratie

Steady-state-concentraties worden tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus bereikt en de serumspiegels van ethinylestradiol accumuleren met een factor van ongeveer 2,0 tot 2,3.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij laboratoriumdieren bleven de effecten van drospirenon en ethinylestradiol beperkt tot die die geassocieerd worden met de bekende farmacologische werking. In het bijzonder hebben toxiciteitsstudies met betrekking tot de voortplanting, embryotoxische en foetotoxische effecten bij dieren die als soortspecifiek kunnen worden beschouwd, aan het licht gebracht. Bij blootstellingen aan drospirenon in hogere doses dan die bij gebruikers van Droseffik, werden effecten op de geslachtsdifferentiatie waargenomen bij ratfoetussen, maar niet bij apen. Onderzoeken ter beoordeling van het milieurisico hebben aangetoond dat ethinylestradiol en drospirenon een risico voor het aquatisch milieu kunnen vormen (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Werkzame filmomhulde tabletten (roze)

- **Tabletkern:**
 - Lactosemonohydraat
 - Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)
 - Povidon K-30 (E1201)
 - Natrium croscarmellose
 - Polysorbaat 80
 - Magnesiumstearaat (E572)
- **Tabletomhulling:**
 - Polyvinylalcohol
 - Titaniumdioxide (E171)
 - Macrogol 3350
 - Talk
 - Geel ijzeroxidepigment (E172)
 - Rood ijzeroxidepigment (E172)
 - Zwart ijzeroxidepigment (E172)

Placebo filmomhulde tabletten (wit)

- **Tabletkern:**
 - Watervrij lactose
 - Povidon (E1201)
 - Magnesiumstearaat (E572)
- **Tabletomhulling:**
 - Polyvinylalcohol
 - Titaniumdioxide (E171)
 - Macrogol 3350
 - Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere tot licht opaque transparante PVC-PVDC/Aluminium Blisterverpakking. Elke blisterverpakking bevat 24 roze werkzame filmomhulde tabletten en 4 witte filmomhulde placebotabletten.

Verpakkingsgrootten:

1 x 28 filmomhulde tabletten

3 x 28 filmomhulde tabletten

6 x 28 filmomhulde tabletten

13 x 28 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

BE428407

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 oktober 2012
Datum van laatste verlenging: 7 september 2017

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

Herziening: 10/2022
Goedkeuring: 02/2023