

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yadere 0,02 mg/3 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

24 roze filmomhulde tabletten (werkzame tabletten):

Elke filmomhulde tablet bevat 0,02 mg ethinylestradiol en 3 mg drospirenon.

Hulpstof met bekend effect: Lactosemonohydraat 44 mg

4 witte filmomhulde placebotabletten (niet-werkzaam):

De tablet bevat geen werkzame stoffen

Hulpstof met bekend effect: Lactose 89,5 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De werkzame tablet is een roze, ronde filmomhulde tablet met een diameter van 5,7 mm.

De placebotablet is een witte, ronde filmomhulde tablet met een diameter van 5,7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Yadere voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de individuele huidige risicofactoren van de vrouw, vooral die voor veneuze trombo-embolie (VTE), en moet het risico van VTE bij Yadere worden vergeleken met dat van andere orale combinatie anticonceptiva CHC's (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hoe wordt Yadere ingenomen?

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof, in de volgorde die staat aangegeven op de blisterverpakking. De tabletten worden continu ingenomen. Er wordt 28 dagen na elkaar dagelijks één tablet ingenomen. De dag na de laatste tablet van de voorgaande blisterverpakking wordt gestart met de volgende blisterverpakking. De onttrekkingsbloeding treedt doorgaans 2-3 dagen na de inname van de eerste placebotablet op (laatste rij) en is mogelijk nog niet beëindigd voordat de volgende blisterverpakking wordt aangebroken.

Hoe wordt begonnen met Yadere?

- Als er (in de voorgaande maand) geen hormonaal anticonceptiemiddel is gebruikt

De eerste tablet dient op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw te worden ingenomen (d.i. op de eerste dag van de menstruatie).

- Overschakelen van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (oraal combinatieanticonceptivum (COC), vaginale anticonceptivering of anticonceptiepleister)

De vrouw dient bij voorkeur met Yadere te starten op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet met de werkzame bestanddelen) van haar voorgaande COC, maar niet later dan op de dag na het gebruikelijke tabletvrije of placebotabletinterval van haar voorgaande COC. Als een vaginale anticonceptivering of een anticonceptiepleister is gebruikt, dient de vrouw bij voorkeur te beginnen met Yadere op de dag van verwijdering, maar niet later dan op de dag waarop de volgende anticonceptivering of -pleister zou moeten worden geplaatst.

- Overschakelen van een progestageenmethode (pil met alleen progestageen; injectiepreparaat, implantaat) of progestageenafgevend intra-uterien systeem (spiraaltje)

De vrouw mag overschakelen van een pil met alleen progestageen wanneer ze wil (van een implantaat of spiraaltje 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 tabletinname aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw mag direct beginnen. In dit geval hoeft ze geen aanvullende anticonceptiemaatregelen te treffen.

- Na een bevalling of abortus in het tweede trimester

Aangeraden wordt tussen de 21e en 28e dag na de bevalling 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 overgeslagen tabletten

Als de vrouw een placebotablet uit de laatste (4^e) rij van de blisterverpakking heeft vergeten, hoeft hiermee geen rekening te worden gehouden. De rest van deze tabletten moeten echter worden weggeworpen om te voorkomen dat de fase van de placebotabletten onopzettelijk wordt verlengd. Het volgende advies heeft uitsluitend betrekking op **overgeslagen werkzame tabletten**:

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

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

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

Dienovereenkomstig kan in de praktijk het volgende advies 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. Ze gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Aanvullend dient gedurende de eerste 7 dagen een barrièremiddel, zoals een condoom, te worden gebruikt. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de 7 voorgaande dagen, dan moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van zwangerschap. De kans op zwangerschap wordt groter naarmate er meer tabletten zijn vergeten en deze tabletten korter na de fase van placebotabletten 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. Ze gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Als de vrouw de tabletten in de 7 dagen voor de eerste vergeten tablet correct heeft ingenomen, is geen aanvullende anticonceptie nodig. Als de vrouw echter meer dan 1 tablet heeft vergeten, moet haar aangeraden worden om 7 dagen lang extra voorzorgsmaatregelen te treffen.

- Dag 15-24

Vanwege de naderende fase van placebotabletten is er een risico op verminderde betrouwbaarheid.

Door het tabletinnameschema aan te passen kan echter worden voorkomen dat de anticonceptieve bescherming daadwerkelijk vermindert. Bij het opvolgen van een van de volgende twee adviezen is dan ook geen aanvullende anticonceptie nodig, mits de vrouw de tabletten in de 7 dagen voor de eerste vergeten tablet allemaal correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet ze het eerste van deze adviezen volgen en bovendien gedurende de volgende 7 dagen extra voorzorgsmaatregelen treffen.

1. De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, zelfs als dit betekent dat ze twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Ze gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten tot alle werkzame tabletten zijn ingenomen. De 4 placebotabletten van de laatste rij moeten worden weggegooid. De vrouw dient direct te beginnen met de volgende blisterverpakking. De vrouw heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot aan het einde van de tweede blisterverpakking, maar er kan wel spotting of een doorbraakbloeding optreden tijdens de innamedagen van deze blisterverpakking.
2. De vrouw kan ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van werkzame tabletten uit de huidige blisterverpakking. Ze moet dan maximaal 4 dagen placebotabletten uit de onderste rij innemen, met inbegrip van de dagen waarop zij tabletten had vergeten, en vervolgens doorgaan met de volgende blisterverpakking.

Als een vrouw tabletten heeft vergeten en vervolgens geen onttrekkingsbloeding krijgt in de fase van de placebotabletten, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van zwangerschap.

Advies in geval van gastro-intestinale stoornissen

In het geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bijv. overgeven of diarree), kan de absorptie onvolledig zijn en dienen aanvullende anticonceptiemiddelen te worden gebruikt. Als er braken optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een tablet, moet er zo snel mogelijk een nieuwe tablet als vervanging worden ingenomen. De nieuwe tablet moet zo mogelijk binnen 24 uur na het gebruikelijke tijdstip van tabletinname worden genomen. Als er echter meer dan 24 uren zijn verstreken, geldt het advies voor het vergeten van tabletten dat in rubriek 4.2 'Beleid bij overgeslagen 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.

Een onttrekkingsbloeding uitstellen

Om de bloeding een keer uit te stellen dient de vrouw door te gaan met de volgende blisterverpakking van Yadere zonder de placebotabletten uit de huidige blisterverpakking in te nemen. De maandelijkse bloeding kan zolang als gewenst is worden uitgesteld, maar niet langer dan tot het einde van de werkzame tabletten in de tweede blisterverpakking. Tijdens de verlenging kan de vrouw een doorbraakbloeding of spotting krijgen. Na de fase van placebotabletten wordt de reguliere inname van Yadere hervat.

Als een vrouw de begindag van haar menstruatie wenst te verschuiven naar een andere dag, kan haar worden aanraden om haar eerstvolgende placebotabletfase te verkorten met zo veel dagen als ze wenst. Hoe korter de tabletvrije periode wordt, des te groter wordt ook de kans op het uitblijven van de onttrekkingsbloeding en het optreden van een doorbraakbloeding en spotting tijdens het gebruik van de volgende blisterverpakking (net zoals bij het uitstellen van de menstruatie).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Aanvullende informatie in speciale groepen

Pediatrische patiënten

Yadere is uitsluitend geïndiceerd na de eerste menstruatie.

Ouderen

Yadere is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met verminderde leverwerking

Yadere is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leveraandoeningen. Zie ook rubrieken 4.3 en 5.2.

Patiënten met verminderde nierwerking

Yadere is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige nier insufficiëntie of acuut nierfalen. Zie ook rubrieken 4.3 en 5.2.

4.3 Contra-indicaties

Hormonale combinatieanticonceptiva (CHC's) mogen niet worden gebruikt bij een van de volgende aandoeningen. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een CHC, dan moet het gebruik hiervan onmiddellijk worden gestaakt.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij gebruik van anticoagulantia) of voorgeschiedenis daarvan (bv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
 - Bekende erfelijke of verworven vatbaarheid voor veneuze trombo-embolie, zoals APC-weerstand, (inclusief factor V Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
 - Een grote operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
 - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meervoudige risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
 - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, voorgeschiedenis van arteriële trombo-embolie (bv. myocardinfarct) of prodromale toestand (bv. angina pectoris)
 - Cerebrovasculaire aandoening – recente beroerte, voorgeschiedenis van beroerte of prodromale toestand (bv. voorbijgaande ischemische aanval, TIA)
 - Bekende erfelijke of verworven vatbaarheid voor arteriële trombo-embolie, zoals hyperhomocysteinemie en antifosfolipide-antilichamen (anticardiolipine-antilichamen, lupus anticoagulans).
 - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen.
 - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie door meervoudige risicofactoren (zie rubriek 4.4) of de aanwezigheid van één ernstige risicofactor zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dyslipoproteïnemie

-
- Ernstige leveraandoeningen of voorgeschiedenis daarvan, zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen
- Levertumoren (goed- of kwaadaardig) of een voorgeschiedenis daarvan
- Geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de borsten), of het vermoeden daarvan.
- Vaginale bloedingen waarvan de diagnose niet is gesteld
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Yadere is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Als een van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig is, moet de geschiktheid van Yadere met de vrouw besproken worden.

Bij verergering, of eerste optreden van een van deze aandoeningen of risicofactoren moet de vrouw het advies krijgen om eerst contact op te nemen met haar arts om te bepalen of het gebruik van Yadere stopgezet moet worden.

Wanneer vermoedelijke of bevestigde veneuze trombo-embolie (VTE) of arteriële trombo-embolie (ATE) optreedt, moet het gebruik van CHCs gestopt worden. Wanneer gestart wordt met anticoagulantia, moet alternatieve anticonceptie geïnitieerd worden vanwege de teratogeniciteit van anticoagulantia (coumarines).

Stoornissen van de bloedsomloop

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

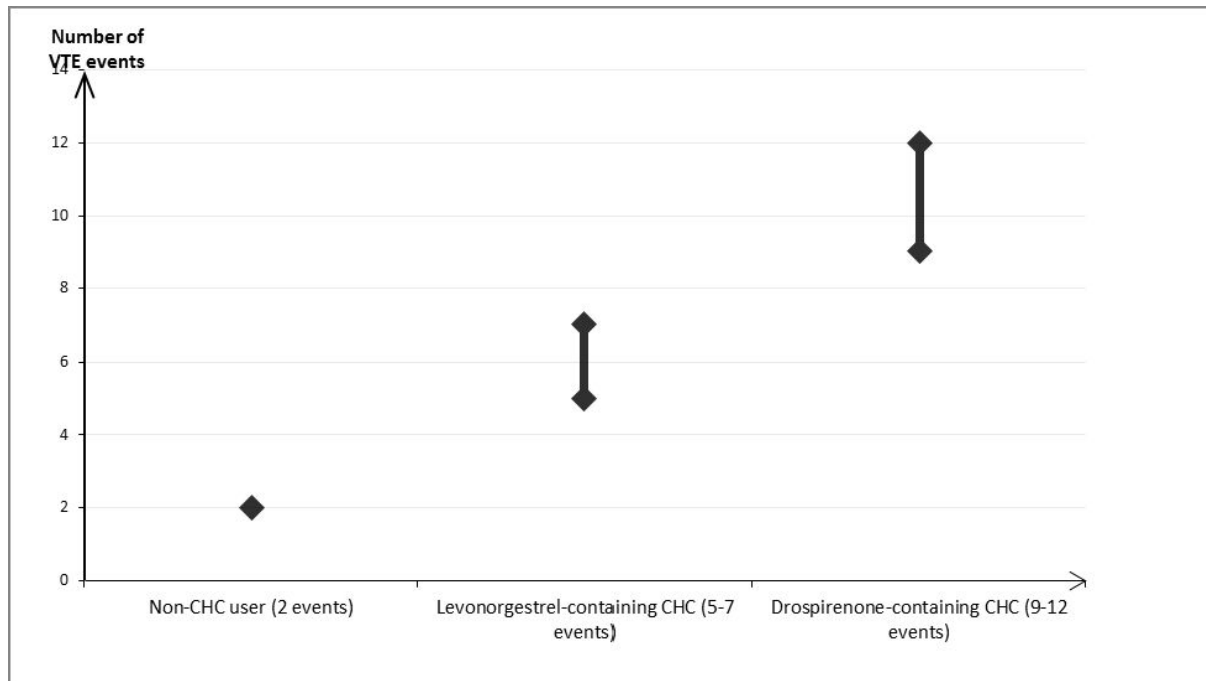
Het gebruik van ieder CHC verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), vergeleken met geen gebruik. **Producten met levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron worden gecorreleerd aan het laagste risico op VTE. Andere producten zoals Yadere kunnen een risiconiveau hebben tot tweemaal zo hoog. De beslissing om een ander product te gebruiken dan één met het laagste risico op VTE mag alleen genomen worden na overleg met de vrouw om te garanderen dat ze weet wat het risico op VTE met Yadere is, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden, en dat haar risico op VTE het hoogste is in het eerste jaar dat ze dit middel gebruikt. Er zijn ook aanwijzingen dat het risico hoger is als een CHC opnieuw wordt ingenomen na een onderbreking van 4 weken of langer.**

Bij vrouwen die geen CHC gebruiken en niet zwanger zijn, krijgen ongeveer 2 van de 10.000 een VTE over de periode van één jaar. Bij elke individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).

Naar schatting¹ zouden van de 10.000 vrouwen die een CHC met drospirenon gebruiken, tussen 9 en 12 vrouwen binnen een jaar een VTE krijgen; dit staat in vergelijking tot 6² vrouwen die een levonorgestrelhoudend CHC gebruiken. In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar lager dan het verwachte aantal tijdens de zwangerschap of in de postpartumperiode.

VTE kan dodelijk zijn in 1-2% van de gevallen.

Aantal VTE voorvallen per 10.000 vrouwen in één jaar



Uiterst zelden is bij gebruikers van CHC's het optreden gemeld van trombose in andere bloedvaten zoals de hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen of arteriën.

Risicofactoren voor VTE

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruikers van CHC kan aanzienlijk stijgen bij vrouwen met aanvullende risicofactoren, vooral als er meerdere risicofactoren zijn (zie tabel).

Yadere is gecontra-indiceerd als de vrouw meerdere risicofactoren vertoont die haar risico op een veneuze trombose verhogen (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor vertoont, is het mogelijk dat het resulterende risico hoger is dan de som van de individuele factoren – in dit geval moet er rekening gehouden worden met haar totale risico op VTE. Als overwogen wordt dat de baten niet opwegen tegen de risico's, mag er geen CHC voorgeschreven worden (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

¹ Deze incidentie werden geschat uit de totaliteit aan epidemiologische onderzoeksgegevens, met gebruik van het relatieve risico voor de verschillende producten vergeleken met levonorgestrelhoudende CHC's.

² Het middelpunt van het bereik van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor CHC's met levonorgestrel ten opzichte van niet gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

| Risicofactor | Opmerking |
|---|---|
| Obesitas (BMI boven 30 kg/m ²) | Het risico stijgt aanzienlijk met de BMI. Vooral belangrijk om rekening mee te houden als er ook andere risicofactoren aanwezig zijn. |
| Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan de benen of het bekken, neurochirurgie of ernstig trauma | In deze situaties is raadzaam om te stoppen met de pleister/pil/ring (in het geval van electieve chirurgie ten minste vier weken op voorhand) en pas opnieuw te beginnen twee weken na volledige remobilisatie. Er moet dan een andere contraceptiemethode gebruikt worden om een ongeplande zwangerschap te vermijden. Een antitrombotische behandeling moet overwogen worden als Yadere niet op voorhand werd stopgezet. |
| Opmerking: tijdelijke immobilisatie, inclusief vliegreis > 4 uur kan ook een risicofactor zijn voor VTE, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren | |
| Een positieve familiale voorgeschiedenis (veneuze trombo-embolie bij een broer of zus of ouder vooral op een vrij jonge leeftijd (bv. vóór 50 jaar)). | Als een erfelijke aanleg vermoed wordt, moet de vrouw doorverwezen worden naar een specialist voor advies voordat er een besluit wordt genomen over het gebruik van een CHC. |
| Andere aandoeningen die gecorreleerd worden met VTE | Kanker, systemische lupus erythematodes, hemolytisch uremisch syndroom, chronische darmaandoening (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelanemie |
| Met toenemende leeftijd | Vooraf boven 35 jaar |

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

Er moet rekening gehouden worden met een hoger risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap, en vooral in de periode van 6 weken van het puerperium (voor informatie over “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

Vrouwen moeten het advies krijgen om bij symptomen met spoed een arts te raadplegen en deze te informeren dat ze een CHC gebruiken.

Symptomen van diepe veneuze trombose (DVT) kunnen omvatten:

- unilaterale zwelling van het been en/of de voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid in het been die alleen optreedt bij het staan of stappen,
- meer warmte in het aangedane been; rode of verkleurde huid op het been.

Symptomen van longembolie (PE) kunnen omvatten:

- een plots begin van onverklaarbare kortademigheid of snelle ademhaling;
- plots hoesten die gepaard kan gaan met hemoptoë;
- stekende pijn op de borst;
- ernstige ijlhoofdigheid of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bv. “kortademigheid”, “hoesten”) zijn niet specifiek en kunnen verkeerd geïnterpreteerd worden als zeer gewone of minder ernstige voorvallen (bv. infecties van de ademhalingswegen).

Andere tekenen van vasculaire occlusie kunnen zijn: plotse pijn, zwelling en lichte blauwe verkleuring van een extremiteit.

Als de occlusie optreedt in het oog kunnen de symptomen gaan van pijnloze gezichtsvertroebeling tot verlies van zicht. Soms kan het zichtverlies bijna onmiddellijk optreden.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

Epidemiologische studies hebben het gebruik van CHC's in verband gebracht met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculaire accidenten (bv. voorbijgaande ischemische aanval, beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen dodelijk zijn.

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of op cerebrovasculaire accidenten bij CHC-gebruiksters is hoger bij vrouwen met risicofactoren (zie tabel). Yadere is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meervoudige risicofactoren heeft voor ATE waardoor ze een hoger risico loopt op arteriële trombose (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor vertoont, is het mogelijk dat het resulterende risico hoger is dan de som van de individuele factoren – in dit geval moet er rekening gehouden worden met haar totale risico. Als geoordeeld wordt dat de baten niet opwegen tegen de risico's, mag er geen CHC voorgeschreven worden (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

| Risicofactor | Opmerking |
|--|---|
| Met toenemende leeftijd | Vooraf boven 35 jaar |
| Roken | Vrouwen moeten het advies krijgen om niet te roken als ze een CHC willen gebruiken. Bij vrouwen ouder dan 35 die blijven roken moet er aangedrongen worden om een andere contraceptiemethode te gebruiken. |
| Hypertensie | |
| Obesitas (BMI boven 30 kg/m ²) | Het risico stijgt aanzienlijk met de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met aanvullende risicofactoren |
| Een positieve familiale voorgeschiedenis (arteriële trombo-embolie bij een broer of zus of ouder, vooral op een vrij jonge leeftijd bv. vóór 50 jaar). | Als een erfelijke aanleg vermoed wordt, moet de vrouw doorverwezen worden naar een specialist voor advies voordat er beslist wordt een CHC te gebruiken. |
| Migraine | Een toename in de frequentie of ernst van migraine bij het gebruik van een CHC (die prodromaal voor een cerebrovasculair voorval kan zijn) kan een reden zijn voor onmiddellijke stopzetting van de combinatiepil |
| Andere aandoeningen die gecorreleerd worden met nadelige vasculaire voorvallen | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartklepaandoening en boezemfibrilleren, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematoses. |

Symptomen van ATE

Vrouwen moeten het advies krijgen om bij symptomen met spoed een arts te raadplegen en deze te informeren dat ze een CHC gebruiken.

Symptomen van een cerebrovasculair accident kunnen zijn:

- plotse gevoelloosheid of zwakte in gezicht, arm of been, vooral aan één kant van het lichaam;
- plotse gangstoornissen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotse verwardheid, spraak- of begripsmoeilijkheden;
- plotse moeilijkheden om te zien met één of beide ogen;
- plotse ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- bewustzijnsverlies of flauwvallen met of zonder toeval.

Tijdelijke symptomen wijzen erop dat het voorval een voorbijgaande ischemische aanval is (TIA).

Symptomen van myocardinfarct (MI) kunnen omvatten:

- pijn, ongemak, druk, zwaar gevoel, vol of beklemd gevoel op de borstkas, in de arm of onder het borstbeen
- ongemak uitstralend naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- gevoel van volle buik, slechte vertering of verstikking;
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Tumoren

In enkele epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico op cervixcarcinoom gemeld bij vrouwen die lange tijd een COC gebruiken (> 5 jaar), maar er blijft onduidelijkheid bestaan over de mate waarin dit gegeven is toe te schrijven aan de versturende factoren van seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft laten zien dat vrouwen tijdens het gebruik van een COC een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) hebben dat borstkanker wordt gediagnosticeerd. Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na stopzetting van het COC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een COC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een COC, van de biologische effecten van COC's, of van een combinatie van beide. De borstkanker die wordt gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een COC hebben gebruikt, is doorgaans minder vergevorderd dan de kanker gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een COC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van COC's goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen die COC's gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een intra-abdominale bloeding.

Bij gebruik van de hoger gedoseerde COC's (50 µg ethinylestradiol) is het risico op endometrium- en ovariumcarcinoom verminderd. Of dit ook geldt voor de lager gedoseerde COC's moet nog worden bevestigd.

Andere aandoeningen

Het progestageen in Yadere is een aldosteronantagonist met kaliumsparende eigenschappen. In het algemeen wordt geen stijging van de kaliumspiegels verwacht. In een klinische studie steeg bij sommige patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie de serumkaliumspiegel echter licht, maar niet significant, tijdens inname van drospirenon en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende medicatie. Daarom wordt aanbevolen de kaliumspiegels te controleren tijdens de eerste behandelingscyclus bij patiënten met nierinsufficiëntie bij wie het serumkalium vóór de behandeling reeds in het bovenste bereik van de normaalwaarden valt, met name wanneer zij tevens kaliumsparende medicatie gebruiken. Zie ook rubriek 4.5.

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

Hoewel bij veel vrouwen die een COC gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk zijn gerapporteerd, zijn klinisch relevante stijgingen zeldzaam. Alleen in deze zeldzame gevallen is onmiddellijke onderbreking van de inname van COC gerechtvaardigd. Indien bij reeds bestaande hypertensie tijdens gebruik van een COC constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op een antihypertensieve therapie reageren, moet het gebruik van het COC worden gestaakt. Indien gewenst, kan het gebruik worden hervat als er met de antihypertensieve therapie normaalwaarden worden bereikt.

Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van COC's, maar er is geen eenduidig bewijs dat er een verband bestaat met het gebruik van COC's: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch uremisch syndroom; sydenhamchorea; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerde achteruitgang van het gehoor.

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

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het gebruik van het COC noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als er cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, is het nodig het gebruik van het COC te staken.

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 een laaggedoseerd COC gebruiken (minder dan 0,05 mg ethynylestradiol). Vrouwen met diabetes moeten echter met name in het begin van het COC-gebruik onder zorgvuldige controle blijven.

Er is tijdens gebruik van COC's melding gemaakt van een verergering van epilepsie, de ziekte van Crohn en van colitis ulcerosa.

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 een enkele maal optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen die aanleg hebben voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling te vermijden zolang ze een COC gebruiken.

Elke roze tablet van dit geneesmiddel bevat 44 mg lactosemonohydraat per tablet, elke witte tablet bevat 89,5 mg lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucosegalactose malabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet innemen.

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

Medisch onderzoek/consultatie

Voordat er wordt gestart of opnieuw gestart met Yadere, moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de aandacht van de vrouw te vestigen op de informatie over veneuze en arteriële trombose, inclusief het risico van Yadere vergeleken met andere CHC's, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en maatregelen in geval van een vermoede trombose.

De vrouw dient te worden geïnstrueerd dat ze de bijsluiter goed moet lezen en de daarin vermelde adviezen moet opvolgen. De frequentie en aard van de onderzoeken moet zijn gebaseerd op de bestaande praktijkrichtlijnen en worden aangepast aan elke vrouw afzonderlijk.

Men moet de vrouw erop wijzen dat contraceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde werkzaamheid

De betrouwbaarheid van COC's kan verminderd zijn als bijvoorbeeld werkzame tabletten worden overgeslagen (zie rubriek 4.2), bij gastro-intestinale stoornissen tijdens inname van de werkzame tabletten (zie rubriek 4.2) of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Onregelmatige bloedingen

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

Als het onregelmatige bloedverlies langer aanhoudt of pas optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet rekening gehouden worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan ook een curettage inhouden.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

NB: Raadpleeg de voorschriften/bijsluiter van geneesmiddelen die tegelijkertijd worden toegediend om eventuele interacties te bepalen.

- Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C-virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3). Daarom moeten gebruikers van Yadere op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestine of niet-hormonale methoden) voordat er met de behandeling van deze combinatiemedicaties wordt gestart. De inname van Yadere kan 2 weken na het voltooien van de combinatiemedicaties worden hervat.

- Effecten van andere geneesmiddelen op Yadere

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren. Dat kan resulteren in een hogere klaring van geslachtshormonen, wat kan leiden tot doorbraakbloedingen en/of falen van het anticonceptivum.

Behandeling

Enzyminductie kan al na enkele dagen behandeling worden waargenomen. Doorgaans is de enzyminductie maximaal na enkele weken. Na stopzetting van de behandeling kan de enzyminductie nog ongeveer 4 weken aanhouden.

Kortetermijnbehandeling

Vrouwen die een behandeling met enzyminducerende geneesmiddelen krijgen, moeten naast het orale combinatiecontraceptivum tijdelijk een barrièremethode of een andere methode van contraceptie gebruiken. De barrièremethode moet gedurende de hele duur van behandeling met het concomiterende geneesmiddel en gedurende 28 dagen na stopzetting ervan worden gebruikt.

Als het geneesmiddel langer wordt ingenomen dan het einde van de tabletten in de verpakking van het orale combinatiecontraceptivum, moet de volgende verpakking meteen na de vorige worden gestart zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

Langetermijnbehandeling

Bij vrouwen die een langetermijnbehandeling krijgen met leverenzyminducerende werkzame stoffen, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale methode van contraceptie aanbevolen.

In de literatuur worden de navolgende interacties gemeld.

Stoffen die de klaring van orale combinatiecontraceptiva verhogen (geringere werkzaamheid van orale combinatiecontraceptiva door enzyminductie), bijv.:

Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en de anti-hiv-middelen ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die de kruidenremedie sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van orale combinatiecontraceptiva:

Bij gelijktijdige toediening met orale combinatiecontraceptiva kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en nonnucleoside-reversetranscriptaseremmers, waaronder combinaties met HCV-remmers de plasmaconcentraties van oestrogenen of progestagenen verhogen of verlagen. Het netto-effect van die veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschriftinformatie van concomiterende geneesmiddelen tegen hiv/HCV worden geraadpleegd voor mogelijke interacties en eventuele verwante raadgevingen. In geval van twijfel moeten vrouwen die worden behandeld met een proteaseremmer of een non-nucleosidereversetranscriptaseremmer, een aanvullende contraceptieve barrièremethode gebruiken.

Stoffen die de klaring van orale combinatiecontraceptiva verlagen (enzym inhibitoren):

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzym inhibitoren blijft onbekend.

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

In een studie met meervoudige doses met een combinatie van drospirenon (3 mg/dag)/ethinylestradiol (0,02 mg/dag), verhoogde gelijktijdige toediening van de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol gedurende 10 dagen de AUC (0-24 uur) van drospirenon en ethinylestradiol respectievelijk 2,7-voudig en 1,4-voudig.

Etoricoxib doses van 60 tot 120 mg / dag bleken de plasmaconcentraties van ethinylestradiol respectievelijk 1,4 tot 1,6-voudig te verhogen, bij gelijktijdig gebruik met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevat.

- Effecten van Yadere op andere geneesmiddelen

COCs kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Daardoor kunnen de plasma- en weefselconcentraties zowel stijgen (bijv. cyclosporine) als dalen (bijv. lamotrigine).

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

Klinische gegevens suggereren dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt, wat leidt tot een zwakke (bijv. Theofylline) of matige (bijv. Tizanidine) verhoging van hun plasmaconcentratie.

- Andere vormen van interactie

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

- Laboratoriumtests

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaspiegels van (transport-)eiwitten zoals corticosteroidbindend globuline, lipiden/lipoproteïnefracties en parameters van het koolhydraatmetabolisme, de bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normale bereik. Drospirenon veroorzaakt een toename van de activiteit van plasmarenine en plasma-aldosteron, als gevolg van de lichte antimineraalocorticoïde activiteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Yadere is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Als er zwangerschap optreedt tijdens gebruik van Yadere, moet de inname direct worden gestaakt. Uitgebreide epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat er noch een toegenomen risico is op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder een COC heeft gebruikt voor de zwangerschap, noch een teratogeen effect als er per ongeluk een COC is gebruikt tijdens de zwangerschap.

Dierproeven hebben ongewenste effecten aangetoond tijdens de zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 5.3). Gebaseerd op deze gegevens bij dieren kunnen ongewenste effecten door de hormonale werking van de actieve bestanddelen niet worden uitgesloten. De algemene ervaring met COC's tijdens de zwangerschap heeft echter geen bewijs opgeleverd voor een reëel ongewenst effect bij mensen.

De beschikbare gegevens betreffende het gebruik van Yadere tijdens de zwangerschap zijn te beperkt om er conclusies op te baseren over de nadelige effecten van Yadere op de zwangerschap, of de gezondheid van de foetus of neonatus. Tot dusver zijn er geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.

Er moet rekening gehouden worden met het hogere risico op VTE tijdens de postpartumperiode als er opnieuw gestart wordt met Yadere (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

De borstvoeding kan worden beïnvloed door COC's, omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en een effect kunnen hebben op de samenstelling ervan. Daarom wordt het gebruik van een COC in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Bij het gebruik van een COC kunnen kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten worden uitgescheiden met de melk. Deze hoeveelheden kunnen een effect hebben op het kind.

Vruchtbaarheid

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

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn geen effecten op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen waargenomen bij gebruikers van COC's.

4.8 Bijwerkingen

Voor ernstige bijwerkingen in COC gebruikers, zie ook rubriek 4.4.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens gebruik van Yadere.

In de tabel hieronder staan de bijwerkingen per MedDRA-systeem/ orgaanklassen (MedDRA). De frequenties zijn gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoeken. De meest geschikte MedDRA-term wordt gebruikt om een bepaalde reactie en zijn synoniemen en daarmee samenhangende aandoeningen te beschrijven.

Bijwerkingen die in verband zijn gebracht met het gebruik van Yadere als oraal anticonceptivum of bij de behandeling van matige acne vulgaris, overeenkomstig de MedDRA-systeem/orgaanklassen en MedDRA-termen

| Systeem/orgaanklasse (MedDRA versie 9.1) | 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 | | | Candidiase | |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | | Bloedarmoede Trombocytose | |
| Immuunsysteemaandoeningen | | | Allergische reactie | Overgevoeligheid Verergering van symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem |
| Endocriene aandoeningen | | | Endocriene aandoening | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | | Grotere eetlust Anorexia Hyperkaliëmie Hyponatriëmie | |
| Psychische stoornissen | Emotionele labiliteit | Depressie Zenuwachtigheid Slaperigheid | Anorgasmie Slapeloosheid | |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn | Duizeligheid Paresthesie | Vertigo Tremor | |
| Oogaandoeningen | | | Conjunctivitis Droge ogen Oogaandoening | |
| Hartaandoeningen | | | Tachycardie | |
| Bloedvataandoeningen | | Migraine Varices Hypertensie | Flebitis Vaataandoening Epistaxis Syncope Arteriële trombo-embolie Veneuze trombo-embolie | |
| Maag-darmstelselaandoeningen | Misselijkheid | Buikpijn Braken Dyspepsie Flatulentie | Vergroot abdomen Maagdarmstelselaandoening Opgezet gevoel | |

| | | | | |
|---|--|--|--|------------------------|
| | | Gastritis Diarree | Hiatushernia Orale candidiase Constipatie Droge mond | |
| Lever- en gelaandoeningen | | | Pijn in de galblaas Cholecystitis | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | Acne Pruritus Uitslag | Chloasma Eczeem Alopecia Dermatitis acneiforme Droge huid Erythema nodosum Hypertrichose Huidaandoening Striae Contactdermatitis Fotogevoeligheids- dermatitis Huidnoduli | Erythema multiforme |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | | Rugpijn Pijn in de ledematen Spierkrampen | | |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Borstpijn Metrorragie* Amenorroe | Vaginale candidiase Pijn in het bekken Vergrote borsten Fibrocysteuze borsten Bloeding uit de vagina/uterus* Genitale afscheiding Warmteopwellingen Vaginitis Menstruatiestoornis Dysmenorroe Hypomenorroe Menorragie Vaginale droogheid | Dyspareunie Vulvovaginitis Postcoïtale bloeding Onttrekkingsbloeding Cysten in de borst Hyperplasie van de borst Neoplasma in de borst Cervixpoliepen Atrofie van het endometrium Cysten in de ovaria Vergroting van de uterus | |

| | | | | |
|--|--|---|-----------------|--|
| | | Verdacht resultaat PAP- test Verminderd libido | | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | Asthenie Meer transpiratie Oedeem (gegeneraliseerd oedeem, perifeer oedeem, oedeem van het gezicht) | Malaise | |
| Onderzoeken | | Gewichtstoe- name | Gewichtsverlies | |

*Onregelmatigheid van bloedingen neemt doorgaans af bij voortzetting van de behandeling

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Een hoger risico op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, inclusief myocardinfarct, beroerte, voorbijgaande ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie werd waargenomen bij vrouwen die CHC's gebruiken. Dit wordt meer gedetailleerd besproken in rubriek 4.4.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij vrouwen die een COC gebruikten en worden besproken in rubriek 4.4:

- Veneuze trombo-embolische aandoeningen;
- Arteriële trombo-embolische aandoeningen;
- Hypertensie;
- Levertumoren;
- Optreden of verslechtering van aandoeningen die mogelijk verband houden met gebruik van COC's: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, uterusmyomen, porfyrie, systemische lupus erythematodes, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom, cholestatische geelzucht.
- Chloasma;
- Acute en chronische leverfunctiestoornissen kunnen stopzetting van het COC noodzakelijk maken totdat de parameters weer zijn genormaliseerd.

De frequentie van de diagnose van borstkanker wordt iets vaker gesteld bij gebruiksters van een oraal anticonceptivum. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40 is het extra aantal klein in verhouding tot het totale risico op borstkanker. Het is niet bekend of er een oorzakelijk verband is met het gebruik van COC's. Voor meer informatie, zie rubriek 4.3 en 4.4.

Interacties

Doorbraakbloedingen en/of falen van het anticonceptivum kunnen te wijten zijn aan interacties tussen andere geneesmiddelen (enzyminductoren) en orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

In België:

Via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – www.fagg.be - Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

In Luxemburg:

Via Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Er is nog geen ervaring met overdosering van Yadere. Op basis van algemene ervaring met COC's zijn de symptomen die mogelijk kunnen optreden bij overdosering van de werkzame tabletten: misselijkheid, braken en, onttrekkingsbloeding. Onttrekkingsbloeding kan ook optreden bij jonge meisjes voor hun menstruatie, indien zij per ongeluk het geneesmiddel innemen. Er is geen antidotum en de verdere behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie (ATC): Progestagenen en oestrogenen, vaste combinatie.
ATC-code: G03AA12

Pearl Index voor falen van de methode: 0,41 (bovenste limiet tweezijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,85).

Totale Pearl Index (falen van de methode + falen gebruikster): 0,80 (bovenste limiet, tweezijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,30).

De contraceptieve werking van Yadere is gebaseerd op de interactie van een aantal factoren, waarbij remming van de ovulatie en veranderingen in het endometrium als de belangrijkste worden beschouwd.

In een ovulatie-inhibitiestudie van 3 cycli waarbij drospirenon 3 mg / ethinylestradiol 0,020 mg in een 24-daags regime vergeleken werd met een 21-daags regime, was het 24-daags regime geassocieerd met een grotere onderdrukking van de follikelontwikkeling. Na het opzettelijk introduceren van doseringsfouten tijdens de derde cyclus van de behandeling, liet een groter deel van de vrouwen in het 21-daags regime ovariële activiteit, inclusief ontsnappingsovulaties, zien in vergelijking met de vrouwen in het 24-daags regime. Bij 91,8% van de vrouwen die het 24-daags regime gebruikten, kwam in de post-behandeling cyclus de ovariële activiteit terug op het niveau van voor de behandeling.

Yadere is een COC met ethinylestradiol en het progestageen drospirenon. In een therapeutische dosering heeft drospirenon ook antiandrogene en licht antimineraalocorticoïde eigenschappen. Drospirenon heeft geen oestrogene, glucocorticoïde en antiglucocorticoïde werking. Dit geeft drospirenon een farmacologisch profiel dat sterk overeenkomt met het natuurlijke hormoon progesteron.

Vanuit klinische onderzoeken zijn er aanwijzingen dat de lichte antimineraalocorticoïde eigenschappen van Yadere resulteren in een licht antimineraalocorticoïde effect.

Er zijn twee multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van Yadere te evalueren bij vrouwen met matige acne vulgaris.

Na zes maanden behandeling vertoonde Yadere in vergelijking met placebo een statistisch significant grotere verlaging van 15,6% (49,3% versus 33,7%) in inflammatoire laesies, 18,5% (40,6% versus 22,1%) in niet-inflammatoire laesies, en 16,5% (44,6% versus 28,1%) in het totale aantal laesies. Bovendien had een groter percentage patiënten van 11,8% (18,6% versus 6,8%) een score 'zuiver' of 'bijna zuiver' op de Investigator's Static Global Assessment (ISGA) schaal.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Drospirenon

Absorptie

Oraal toegediend drospirenon wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. De maximale concentratie van de werkzame stof in het serum van ongeveer 38 ng/ml wordt bereikt ongeveer 1-2 uur na één 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 daalt de serumconcentratie van drospirenon met een terminale halfwaardetijd van 31 uur.

Drospirenon bindt aan serumalbumine en bindt niet aan SHBG (sex hormone binding globulin) of CBG (corticoid binding globulin). Slechts 3 - 5% van de totale serumconcentratie van de werkzame stof is aanwezig als vrij steroïde. De door ethinylestradiol geïnduceerde stijging in SHBG heeft geen invloed op de eiwitbinding van drospirenon in het serum. Het gemiddelde schijnbare distributievolume van drospirenon is $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformatie

Drospirenon wordt uitgebreid 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-dihydro-drospirenon-3-sulfaat, gevormd door reductie en daaropvolgende sulfatatie. Drospirenon is ook onderhevig aan oxidatief metabolisme dat wordt gekatalyseerd door CYP3A4. In vitro is drospirenon in staat de cytochroom P450-enzymen CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 zwak tot matig te remmen.

Eliminatie

De metabole klaringssnelheid van drospirenon in het serum is $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Van drospirenon worden slechts sporen in ongewijzigde vorm uitgescheiden. De metabolieten van drospirenon worden uitgescheiden met de feces en urine in een verhouding van ongeveer 1,2 tot 1,4. De halfwaardetijd van de uitscheiding van metabolieten met de urine en feces is ongeveer 40 uur.

Evenwichtstoestand

Tijdens een behandelingscyclus bereikt drospirenon een maximale concentratie in evenwichtstoestand van ongeveer 70 ng/ml na ongeveer 8 dagen van behandeling. De serumdrospirenonspiegels stegen met een factor van ongeveer 3 als gevolg van de verhouding tussen eliminatiehalfwaardetijd en toedieningsinterval.

Speciale groepen

Effect op nierinsufficiëntie

De serumdrospirenonspiegels in evenwichtstoestand bij vrouwen met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50-80 ml/min) waren vergelijkbaar met die van vrouwen met een normale nierfunctie. De serumdrospirenonspiegels waren gemiddeld 37% hoger in de groep met matige nierinsufficiëntie (CLcr, 30-50 ml/min) dan in de groep met een normale nierfunctie. De behandeling met drospirenon werd ook goed verdragen door vrouwen met lichte en matige nierinsufficiëntie. Tijdens behandeling met drospirenon werd geen klinisch significant effect op de serumkaliumconcentratie waargenomen.

Effect op leverinsufficiëntie

In een onderzoek met één dosis was de orale klaring (CL/F) ongeveer 50% lager bij vrijwilligers met een matige leverfunctiestoornis dan bij vrijwilligers met een normale leverfunctie. De waargenomen afname van de drospirenonklaring bij vrijwilligers met een matige leverfunctiestoornis leidde niet tot duidelijke verschillen in de serumkaliumconcentratie. Zelfs in aanwezigheid van diabetes en gelijktijdige behandeling met spironolacton (twee factoren die kunnen predisponeren voor hyperkaliëmie) werd geen toename van de serumkaliumconcentratie boven de bovenste limiet van de normaalwaarden waargenomen. Er kan worden geconcludeerd dat drospirenon goed wordt verdragen door patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B).

Etnische groepen

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

Ethinylestradiol

Absorptie

Oraal toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Een piekserumconcentratie van ongeveer 33 pg/ml wordt bereikt binnen 1 - 2 uur na orale toediening van één dosis. De absolute biologische beschikbaarheid als gevolg van de presystemische conjugatie en het first-pass-effect is ongeveer 60%. Gelijktijdige inname van voedsel verlaagde de biologische beschikbaarheid van ethinylestradiol bij ongeveer 25% van de onderzochte proefpersonen; bij de anderen werd geen verandering waargenomen.

Distributie

De ethinylestradiolconcentratie in het serum daalt in twee fasen en de terminale fase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Ethinylestradiol bindt sterk maar niet specifiek aan serumalbumine (ongeveer 98,5%) en induceert een stijging in de serumconcentraties van SHBG en CBG (corticoid binding globulin). Er werd een schijnbaar distributievolume van ongeveer 5 l/kg bepaald.

Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat een significant first-pass metabolisme in de darmen en lever. Ethinylestradiol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, maar er wordt een grote verscheidenheid aan gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd die aanwezig zijn als vrije metabolieten en als conjugaten met glucuroniden en sulfaat. De metabole klaring van ethinylestradiol bedraagt ongeveer 5 ml/min/kg.

In vitro is ethinylestradiol zowel een reversibele inhibitor van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 als een op het mechanisme gebaseerde inhibitor van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

Eliminatie

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

Evenwichtstoestand

De evenwichtstoestand wordt bereikt tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus en de serumconcentratie van ethinylestradiol accumuleert 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 de effecten die in verband worden gebracht met de bekende farmacologische werking. In het bijzonder hebben onderzoeken naar de reproductietoxiciteit embryotoxische en foetotoxische effecten aan het licht gebracht bij dieren die als soortspecifiek kunnen worden beschouwd. Bij blootstellingen aan hogere doses dan die bij gebruiksters van Yadere zijn effecten op de geslachtsdifferentiatie waargenomen bij rattenfoetussen, maar niet bij apen.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Milieurisicobeoordelingsstudies hebben aangetoond dat ethinylestradiol en drospirenon mogelijk een risico vormen voor het aquatisch milieu (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Werkzame filmomhulde tabletten (roze):

- **Tabletkern:**
 - Lactosemonohydraat
 - Gepregelatineerd zetmeel (maïs)
 - Povidon K-30 (E1201)
 - Natriumcroscarmellose
 - Polysorbaat 80
 - Magnesiumstearaat (E572)
- **Filmomhulling tablet:**
 - Polyvinylalcohol
 - Titaandioxide (E171)
 - Macrogol 3350
 - Talk

- Geel ijzeroxide (E172)
- Rood ijzeroxide (E172)
- Zwart ijzeroxide (E172)

Filmomhulde placebotabletten (wit):

- **Tabletkern:**
 - Lactose
 - Povidon (E1201)
 - Magnesiumstearaat (E572)
- **Filmomhulling tablet:**
 - Polyvinylalcohol
 - Titaandioxide (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 ondoorschijnende transparante PVC/PVDC-Al-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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1
D01YE64
Ierland

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

BE427016

LU : 2013110426

- 0893065: 13*28 CPR-SS BLIST
- 0713816: 3*28 CPR.SS BLIST

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12/09/2012.

Datum van laatste verlenging: 31/03/2017.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 09/2024.

Datum van goedkeuring: 11/2024