

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bradley 20 0,02 mg/3 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

24 roze filmomhulde tabletten (actieve tabletten):

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 44 mg lactosemonohydraat.

4 witte placebo (inactieve) filmomhulde tabletten:

De tablet bevat geen werkzame stoffen

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 89,5 mg watervrij lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De actieve 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 contraceptie.

Bij de beslissing om Bradley 20 voor te schrijven, moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de vrouw, vooral risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE), en met het risico op VTE met Bradley 20 in vergelijking met dat van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hoe wordt dit middel ingenomen

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, eventueel met wat vloeistof, in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. De tabletten moeten continu worden ingenomen. 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. Gewoonlijk begint een dervingsbloeding op dag 2-3 na de start van de placebotabletten (laatste rij) en mogelijk is de bloeding nog niet opgehouden voor de volgende blisterverpakking wordt gestart.

Hoe dit middel starten

- Geen voorafgaand (de vorige maand) gebruik van hormonale anticonceptiva

De inname van de tabletten moet starten op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw (d.w.z. de eerste dag van haar maandstonden).

- Verandering van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (gecombineerd oraal anticonceptivum (COC), vaginale ring of transdermale pleister)

De vrouw moet Bradley 20 bij voorkeur starten op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die de werkzame bestanddelen bevat) van haar vorige COC, maar uiterlijk op de dag na het gebruikelijke tabletvrije interval of het interval met de placebotabletten van haar vorige COC. Als een vaginale ring of een transdermale pleister is gebruikt, moet de vrouw Bradley 20 bij voorkeur starten op de dag van verwijdering, maar uiterlijk als de volgende ring of pleister zou worden geplaatst.

- Verandering van een methode op basis van progestagenen alleen (pil, injectie of implantaat met alleen progestagenen) of van een spiraaltje (IUD) dat progestagenen afgeeft

De vrouw kan op elke dag overschakelen van de pil die alleen progestagenen bevat (overschakeling van een implantaat of een spiraaltje op de dag van verwijdering, van een injecteerbaar product als de volgende injectie moet worden gegeven), maar in al die gevallen moet worden aangeraden tevens een barrièremethode te gebruiken gedurende de eerste 7 dagen van inname van de tabletten.

- Na een miskraam/abortus in het eerste trimester

De vrouw mag onmiddellijk starten. Ze hoeft dan geen aanvullende contraceptieve maatregelen te nemen.

- Na bevalling of een miskraam/abortus in het tweede trimester

Vrouwen moeten de raad krijgen om te starten op dag 21 tot dag 28 na de bevalling of de miskraam in het tweede trimester. Als ze later start, moet de vrouw de raad krijgen om de eerste 7 dagen tevens een barrièremethode te gebruiken. Als er echter al geslachtsgemeenschap is geweest, dan moet een eventuele zwangerschap worden uitgesloten of moet de vrouw haar eerste menstruatie afwachten voor ze met COC mag beginnen.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Beleid bij gemiste tabletten

Er hoeft geen rekening te worden gehouden met de placebotabletten van de laatste (4e) rij van de blisterverpakking. Ze moeten echter worden weggegooid om een onopzettelijke verlenging van de fase met placebotabletten te vermijden. Het volgende advies geldt alleen voor **gemiste actieve tabletten**:

Als de gebruikster **minder dan 24 uur** te laat is met de inname van haar tablet is de contraceptieve betrouwbaarheid niet verminderd. Zij moet de tablet innemen zodra ze eraan denkt en ze moet de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip innemen.

Als ze een tablet **meer dan 24 uur** te laat heeft ingenomen, kan de contraceptieve bescherming verminderen. Het beleid bij gemiste tabletten kan worden gebaseerd op de volgende twee basisregels:

1. De aanbevolen tussentijd voor tabletten zonder hormonen is 4 dagen; het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 dagen worden onderbroken.
2. 7 dagen van ononderbroken inname van tabletten zijn vereist voor een adequate onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovariumas.

Daardoor kan men in de dagelijkse praktijk het volgende advies geven:

- Dag 1-7

De gebruikster moet de vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tegelijkertijd neemt. Daarna neemt ze de tabletten verder op het gebruikelijke tijdstip in. Bovendien moet ze gedurende de volgende 7 dagen een barrièremethode zoals een condoom gebruiken. Als er betrekkingen hebben plaatsgevonden de vorige 7 dagen, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap. Hoe meer tabletten er werden overgeslagen en hoe dichter dat bij de placebotabletfase was, des te hoger is het risico op een zwangerschap.

- Dag 8-14

De gebruikster moet de laatste vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tegelijkertijd neemt. Daarna neemt ze de tabletten op het gebruikelijke tijdstip in. Indien de vrouw tijdens de 7 dagen voor de eerste vergeten tablet haar tabletten correct heeft ingenomen, zijn aanvullende contraceptieve maatregelen niet nodig. Als ze echter meer dan 1 tablet heeft gemist, moet de vrouw de raad krijgen om gedurende 7 dagen extra voorzorgsmaatregelen te nemen.

- Dag 15-24

Er is een risico op verminderde betrouwbaarheid gezien de aankomende placebotabletfase.

Door het schema van inname van de tabletten aan te passen, kan een verminderde contraceptieve bescherming echter nog worden voorkomen. Als een van de volgende twee opties wordt gevolgd, hoeven er geen extra contraceptieve maatregelen te worden gebruikt op voorwaarde dat de vrouw alle tabletten correct heeft ingenomen de laatste 7 dagen voor de eerste gemiste tablet. Is dat niet het geval dan dient ze de eerste van de twee onderstaande mogelijkheden te volgen en daarenboven ook nog extra voorzorgen te nemen tijdens de volgende 7 dagen.

1. De gebruikster moet de vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tegelijkertijd neemt.
Ze neemt dan de tabletten verder in op het gebruikelijke uur tot de actieve tabletten zijn opgebruikt. De 4 placebotabletten van de laatste rij moeten worden weggegooid. De volgende blisterverpakking moet meteen worden gestart. De gebruikster zal waarschijnlijk geen dervingsbloeding krijgen voor het

einde van de reeks met actieve tabletten van de tweede blisterverpakking, maar ze kan wel spotting of doorbraakbloedingen vertonen op de dagen dat ze tabletten inneemt.

2. De vrouw kan ook de raad krijgen om de inname van de actieve tabletten in de lopende blisterverpakking stop te zetten. Ze moet dan de placebotabletten van de laatste rij innemen gedurende hoogstens 4 dagen, met inbegrip van de dagen dat ze tabletten heeft gemist, en daarna gaat ze verder met de volgende blisterverpakking.

Als de vrouw tabletten heeft overgeslagen en daarna geen dervingsbloeding heeft gekregen tijdens de fase met de placebotabletten, moet de mogelijkheid van zwangerschap worden overwogen.

Advies in geval van gastro-intestinale stoornissen

In geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bv. braken of diarree) is het mogelijk dat de absorptie niet volledig is en moeten aanvullende contraceptieve maatregelen worden genomen. Als de vrouw moet braken binnen 3-4 uur na inname van een actieve tablet, moet zo snel mogelijk een nieuwe (vervangings)tablet worden ingenomen. De nieuwe tablet moet zo mogelijk worden ingenomen binnen 24 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname van de tablet. Als er meer dan 24 uur zijn verlopen, is het advies betreffende gemiste tabletten van toepassing dat wordt gegeven in rubriek 4.2. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wenst te veranderen, moet ze de extra tablet(ten) van een andere blisterverpakking innemen.

Hoe een dervingsbloeding uitstellen

Om een menstruatie uit te stellen, moet de vrouw verder gaan met een andere blisterverpakking van Bradley 20 zonder inname van de placebotabletten van haar lopende blisterverpakking. Zo kan ze de menstruatie uitstellen zolang ze dat wil, tot het einde van de actieve tabletten in de tweede blisterverpakking. Tijdens de verlenging kan de vrouw een doorbraakbloeding of spotting vertonen. De normale inname van Bradley 20 wordt dan hervat na de fase van de placebotabletten.

Om haar menstruatie te verschuiven naar een andere dag van de week dan de vrouw gewoon is met haar huidige schema, kan ze de raad krijgen om de volgende fase van placebotabletten in te korten met het aantal dagen dat ze wenst. Hoe korter het interval, hoe groter de kans dat er geen doorbraakbloeding zal zijn en hoe groter de kans op doorbraakbloeding en spotting tijdens de volgende blisterverpakking (net zoals bij het uitstellen van de dervingsbloeding).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3. Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHA) mogen in de volgende gevallen niet worden gebruikt. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens gebruik van CHA, moet het product onmiddellijk worden stopgezet.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - veneuze trombo-embolie - een huidige VTE (behandeld met anticoagulantia) of een voorgeschiedenis van VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [LE])
 - bekende erfelijke of verworven aanleg tot veneuze trombo-embolie zoals APC-resistentie (met inbegrip van factor V Leiden), antitrombine III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
 - grote operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)

- een hoog risico op veneuze trombo-embolie door aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
 - arteriële trombo-embolie - huidige arteriële trombo-embolie, voorgeschiedenis van arteriële trombo-embolie (bijv. hartinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
 - cerebrovasculair lijden - huidig CVA, voorgeschiedenis van CVA of prodromale aandoening (bijv. transient ischaemic attack, TIA)
 - bekende erfelijke of verworven aanleg voor arteriële trombo-embolie zoals hyperhomocysteinemie en antifosfolipidenantistoffen (anticardiolipineantistoffen, lupus anticoagulans).
 - geschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen.
 - een hoog risico op arteriële trombo-embolie wegens meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of één ernstige risicofactor zoals:
 - diabetes mellitus met bloedvatsymptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dyslipoproteïnemie
- bestaan of voorgeschiedenis van ernstige leverziekte zolang de leverfunctiewaarden niet normaal zijn geworden
- ernstige nierinsufficiëntie of acute nierinsufficiëntie
- levertumor of voorgeschiedenis van levertumor (goedaardig of kwaadaardig)
- bekende of vermoede kanker waarop geslachtshormonen een invloed hebben (bv. van de geslachtsorganen of de borsten)
- vaginale bloeding van onbekende oorsprong
- overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de in rubriek 6.1. vermelde hulpstoffen
- gelijktijdig gebruik met de 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 de vrouw een van de onderstaande aandoeningen of risicofactoren vertoont, moet de geschiktheid van Bradley 20 met de vrouw worden besproken.

In geval van eerste optreden of verergering van een van die aandoeningen of risicofactoren, moet de vrouw de raad krijgen om contact op te nemen met haar arts om na te gaan of het gebruik van Bradley 20 moet worden stopgezet.

In geval van vermoedelijke of bevestigde VTE of ATE, dient het gebruik van CHA te worden stopgezet. Wanneer anticoagulantia therapie wordt gestart, dient doeltreffende alternatieve anticonceptie te worden toegepast als gevolg van de teratogeniciteit van anticoagulantia therapie (coumarinen).

Circulatiestoornissen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (CHA) verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, houden het laagste risico op VTE in. Andere producten zoals Bradley 20 houden een tot tweemaal hoger risico in. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een**

met het laagste risico op VTE mag alleen worden genomen na bespreking met de vrouw om er zeker van te zijn dat ze het risico op VTE met Bradley 20 begrijpt en dat ze begrijpt hoe haar huidige risicofactoren dat risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is tijdens het allereerste jaar van gebruik. Er zijn ook aanwijzingen dat het risico stijgt als een CHA wordt hervat na een onderbreking van 4 weken of langer.

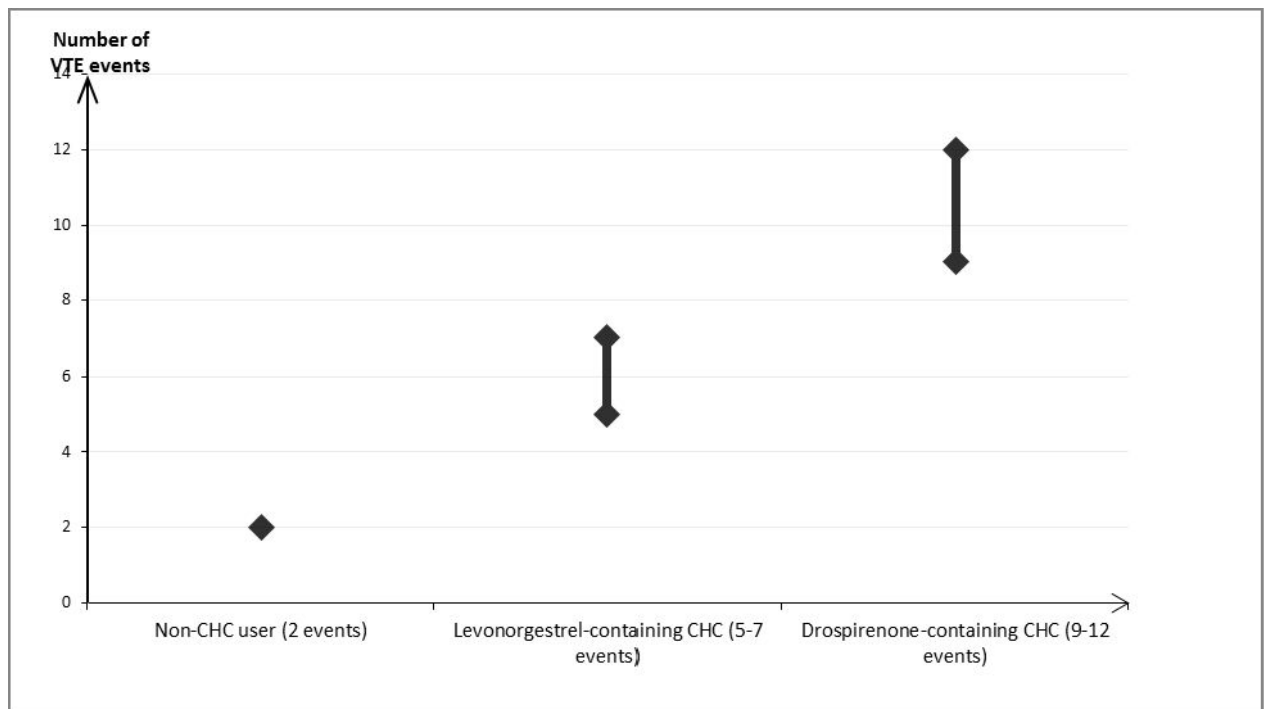
Ongeveer 2 op de 10.000 vrouwen die geen CHA gebruiken en niet zwanger zijn, zullen een VTE ontwikkelen over een periode van één jaar. Bij een gegeven vrouw kan het risico echter veel hoger zijn afhankelijk van de onderliggende risicofactoren (zie verder).

Naar schatting¹ zullen 9 tot 12 op de 10.000 vrouwen die een CHA gebruiken dat drospirenon bevat, een VTE ontwikkelen in één jaar tijd. Bij vrouwen die een CHA met levonorgestrel gebruiken, is dat ongeveer 6².

In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar lager dan het aantal dat te verwachten is tijdens de zwangerschap of de postpartale periode.

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

Aantal VTE-gebeurtenissen per 10.000 vrouwen in één jaar



Niet-gebruikers van gecombineerde
Hormonale anticonceptiva (2 gevallen)

Levonorgestrelbevattende gecombineerde
Hormonale anticonceptiva (5-7 gevallen)

Drospirenone-bevattende gecombineerde
Hormonale anticonceptiva (9-12 gevallen)

Uiterst zelden zijn gevallen van trombose bij gebruiksters van CHA gerapporteerd in andere bloedvaten, bijv. aders en slagaders van de lever, het mesenterium, de nieren of het netvlies.

¹ Deze gevallen werden geschat vanuit het geheel aan de epidemiologische onderzoeksgegevens, gebruik makend van relatieve risico's voor de verschillende producten in vergelijking met CHA's die levonorgestrel bevatten.

² Een gemiddelde van 5 tot 7 per 10,000 WY, gebaseerd op een relatief risico voor CHA's die levonorgestrel bevatten tegenover een niet gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

Risicofactoren voor VTE

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij CHA-gebruiksters kan sterk stijgen als er nog andere risicofactoren zijn, vooral als de vrouw meerdere risicofactoren vertoont (zie tabel).

Bradley 20 is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren vertoont waardoor ze een hoog risico op veneuze trombose loopt (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, zou het kunnen dat de risicostijging hoger is dan de som van de individuele factoren - in dat geval moet het totale risico op VTE in beschouwing worden genomen. Als de risico-batenverhouding negatief wordt geacht, mag geen CHA worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Commentaar
Obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m ²)	Risico stijgt sterk naarmate BMI stijgt. Vooral belangrijk als er nog andere risicofactoren zijn.
Langdurige immobilisatie, grote operatie, operatie van de benen of het bekken, neurochirurgie of ernstig trauma Nota: tijdelijke immobilisatie zoals een vliegreis > 4 uur kan ook een risicofactor zijn voor VTE, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	In die situaties is het raadzaam om het gebruik van de pleister/pil/ring stop te zetten (in geval van electieve chirurgie minstens vier weken op voorhand) en pas te hervatten twee weken na volledig herstel van de beweeglijkheid. Er moet een andere contraceptieve methode worden gebruikt om een ongewenste zwangerschap te vermijden. Er moet een antitrombotische behandeling worden overwogen als Bradley 20 niet op voorhand werd stopgezet.
Positieve familiale geschiedenis (veneuze trombo-embolie bij een broer, zus of ouder, vooral op een vrij jonge leeftijd, bijv. voor 50 jaar).	Bij vermoeden van een erfelijke aanleg moet de vrouw voor advies naar een specialist worden verwezen voor wordt beslist om een CHA te gebruiken
Andere medische aandoeningen die gepaard gaan met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmaandoening (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa) en sikkelcelanemie
Stijgende leeftijd	Vooral boven 35 jaar

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

Er moet rekening worden gehouden met het hogere risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de eerste 6 weken na de bevalling (voor informatie over “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

In geval van symptomen moeten vrouwen de raad krijgen om dringend medisch advies in te winnen en om de gezondheidswerker te zeggen dat ze een CHA innemen.

Symptomen van een diepe veneuze trombose (DVT) kunnen zijn:

- unilaterale zwelling van een been en/of voet of over een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van het been, soms alleen bij staan of stappen,
- het betrokken been voelt warmer aan; rode of verkleurde huid van het been.

Symptomen van een longembolie kunnen zijn:

- plotselinge onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling
- plotselinge hoest, die gepaard kan gaan met hemoptysis
- scherpe pijn in de borstkas
- ernstige ijlhoofdigheid of duizeligheid
- snelle of onregelmatige hartslag

Sommige van die symptomen (bijv. “kortademigheid”, “hoesten”) zijn specifiek en zouden verkeerdelijk kunnen worden geïnterpreteerd als frequentere of minder ernstige aandoeningen (bijv. luchtweginfecties).

Andere tekenen van vaatocclusie kunnen zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwe verkleuring van een extremiteit.

Als de occlusie optreedt in het oog, kunnen er symptomen optreden gaande van wazig zicht zonder pijn tot gezichtsverlies. Soms treedt het gezichtsverlies bijna onmiddellijk op.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

Epidemiologische studies hebben het gebruik van CHA in verband gebracht met een hoger risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. transient ischaemic attack, beroerte). Een arteriële trombo-embolie kan fataal zijn.

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of een cerebrovasculair accident bij vrouwen die CHA gebruiken, stijgt bij vrouwen met risicofactoren (zie tabel). Bradley 20 is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE vertoont waardoor ze een hoog risico loopt op arteriële trombose (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor vertoont, zou het kunnen dat de risicostijging hoger is dan de som van de individuele factoren - in dat geval moet het totale risico op ATE in beschouwing worden genomen. Als de risico-batenverhouding negatief wordt geacht, mag geen CHA worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Commentaar
Stijgende leeftijd	Vooraf boven 35 jaar
Roken	Vrouwen die een CHA wensen te gebruiken, moeten de raad krijgen om niet te roken. Vrouwen ouder dan 35 jaar die blijven roken, moeten stellig de raad krijgen om een andere methode van contraceptie te gebruiken.
Hypertensie	
Obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m ²)	Risico stijgt sterk naarmate BMI stijgt. Vooraf belangrijk als er nog andere risicofactoren zijn.
Positieve familiale geschiedenis (arteriële trombo-embolie bij een broer, zus of ouder, vooral op een vrij jonge leeftijd, bijv. voor 50 jaar).	Bij vermoeden van een erfelijke aanleg moet de vrouw voor advies naar een specialist worden verwezen voor wordt beslist om een CHA te gebruiken
Migraine	Een toename van de frequentie of de ernst van migraine tijdens gebruik van CHA (kan een eerste teken van een cerebrovasculaire complicatie zijn) kan een reden zijn om de pil onmiddellijk stop te zetten
Andere medische aandoeningen die gepaard gaan met vasculaire complicaties	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartkleplijden en atriumfibrillatie, dyslipoproteïnemie, en systemic lupus erythematosus.

Symptomen van ATE

In geval van symptomen moeten vrouwen de raad krijgen om dringend medisch advies in te winnen en om de gezondheidswerker te zeggen dat ze een CHA innemen.

Symptomen van een cerebrovasculair accident kunnen zijn:

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van het gezicht, een arm of een been, vooral aan één kant van het lichaam;
- plotselinge staptoornissen, duizeligheid, evenwichtsverlies of coördinatiestoornissen;
- plotselinge verwardheid, spraakproblemen of dingen niet begrijpen;
- plotselinge daling van het gezichtsvermogen van één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- bewustzijnsverlies of flauwvallen met of zonder epilepsieaanval.

Tijdelijke symptomen wijzen erop dat het gaat om een transient ischaemic attack (TIA).

Symptomen van een myocardinfarct (MI) kunnen zijn:

- pijn, ongemak, druk, zwaartegevoel, toesnoerend of volheidsgevoel in de borstkas, de arm of onder het borstbeen;
- ongemak uitstralend naar de rug, de kaak, de keel, de arm, de maag;
- volheidsgevoel, gevoel van indigestie of verstikking;
- zweten, nausea, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Tumoren

In sommige epidemiologische studies is bij vrouwen die gedurende lange tijd (> 5 jaar) een oraal combinatiecontraceptivum gebruikten een verhoogd risico op cervixkanker gerapporteerd. Er blijft echter discussie bestaan over de mate waarin die bevinding toe te schrijven is aan versturende effecten zoals seksueel gedrag en andere factoren zoals het humaan papillomavirus (HPV).

In een meta-analyse van 54 epidemiologische studies werd een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) op borstkanker waargenomen bij vrouwen die op dat moment COC's gebruiken. Het extra risico verdwijnt geleidelijk over een periode van 10 jaar na het beëindigen van het orale combinatiecontraceptivum. Aangezien borstkanker bij vrouwen jonger dan 40 jaar zelden voorkomt, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij huidige of vroegere gebruiksters van een oraal combinatiecontraceptivum klein ten opzichte van het totale borstkankerrisico. Deze studies tonen geen oorzakelijk verband aan. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van het feit dat borstkanker bij gebruiksters van een oraal combinatiecontraceptivum vroeger gediagnosticeerd wordt, van de biologische effecten van orale combinatiecontraceptiva of van een combinatie van beide. Borstkankers die gediagnosticeerd werden bij vrouwen die ooit een oraal combinatiecontraceptivum hebben gebruikt, zijn klinisch minder vergevorderd dan kankers gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een oraal combinatiecontraceptivum hebben gebruikt.

Bij gebruiksters van een oraal combinatiecontraceptivum zijn in zeldzame gevallen goedaardige levertumoren gerapporteerd en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. In geïsoleerde gevallen hebben die tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Bij hevige pijn in de bovenbuik, leververgroting of tekenen van intra-abdominale bloeding bij gebruiksters van een oraal combinatiecontraceptivum moet men bij de differentiële diagnose aan een levertumor denken.

Bij gebruik van hoger gedoseerde COC's (50 µg ethinylestradiol) vermindert het risico op endometrium- en ovariumkanker. Of dat ook zo is met lager gedoseerde COC's, moet nog worden bevestigd.

Andere aandoeningen

Het progestatium in Bradley 20 is een aldosteronantagonist met kaliumsparende eigenschappen. In de meeste gevallen wordt geen stijging van de kaliumspiegel verwacht. In een klinische studie stegen de serumkaliumspiegels bij sommige patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie en concomitant gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen licht, maar niet significant tijdens inname van drospirenon. Daarom wordt aanbevolen om het serumkalium te controleren tijdens de eerste behandelingscyclus bij patiënten die zich aanmelden met nierinsufficiëntie en die voor behandeling een hoog normaal serumkalium vertonen, en vooral tijdens concomitant gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen. Zie ook rubriek 4.5.

Vrouwen met hypertriglyceridemie of een positieve familiale anamnese daarvan kunnen een hoger risico hebben op pancreatitis tijdens gebruik van orale combinatiecontraceptiva.

Hoewel een geringe verhoging van de bloeddruk gerapporteerd is bij veel vrouwen die orale combinatiecontraceptiva gebruiken, is er zelden sprake van een klinisch relevante bloeddrukstijging. Alleen in deze zeldzame gevallen is het verantwoord onmiddellijk de orale combinatiecontraceptiva te stoppen. Indien een gebruikster van een oraal combinatiecontraceptivum met vooraf bestaande hypertensie blijvend verhoogde bloeddrukwaarden heeft of als de significant verhoogde bloeddruk niet reageert op antihypertensieve behandeling, moeten de orale combinatiecontraceptiva worden stopgezet. Men kan eventueel besluiten opnieuw met een oraal combinatiecontraceptivum te beginnen indien de bloeddrukwaarden met een antihypertensieve behandeling normaliseren.

De volgende aandoeningen kunnen optreden of verslechteren tijdens de zwangerschap en bij gebruik van COC's, maar de aanwijzingen van een verband met het gebruik van COC's zijn niet-conclusief: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerde gehoordaling.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verkregen angio-oedeem veroorzaken of verergeren.

Bij acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kan het nodig zijn het gebruik van COC's stop te zetten tot de merkers van de leverfunctie weer normaal zijn. Als er opnieuw cholestatische geelzucht en/of pruritus optreedt nadat die eerder tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van orale geslachtssteroïden is opgetreden, moet het orale combinatiecontraceptivum worden stopgezet.

Hoewel COC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en de glucosetolerantie, zijn er geen aanwijzingen dat het therapeutische schema moet worden gewijzigd bij diabetespatiënten die laaggedoseerde COC's gebruiken (met < 0,05 mg ethinylestradiol). Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden gevolgd, vooral tijdens de eerste maanden inname van het orale combinatiecontraceptivum.

Het verergeren van endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn gerapporteerd tijdens gebruik van orale combinatiecontraceptiva.

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.

In sommige gevallen treedt een melasma op, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van melasma gravidarum. Vrouwen met een neiging tot melasma moeten blootstelling aan zon en ultraviolette straling vermijden tijdens het gebruik van een oraal combinatiecontraceptivum.

Elke roze tablet van dit geneesmiddel bevat 44 mg lactosemonohydraat per tablet, elke witte tablet bevat 89,5 mg watervrij lactose. Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, Lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie die een lactosevrij dieet moeten volgen, moeten daar rekening mee houden.

Klinisch onderzoek/raadpleging

Voor het starten of hervatten van Bradley 20 moet een volledige anamnese worden afgenomen (met inbegrip van de familiale antecedenten) en moet een zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden verricht op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk de aandacht van de vrouw te vestigen op de informatie over veneuze en arteriële trombose met inbegrip van het risico met Bradley 20 in vergelijking met andere CHA, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat ze moet doen bij vermoeden van een trombose.

De vrouw moet ook de raad krijgen om de bijsluiter voor de gebruikster zorgvuldig te lezen en het gegeven advies na te leven. De frequentie en de aard van de onderzoeken moeten worden gebaseerd op de bestaande richtlijnen voor de praktijk en moeten op maat worden aangepast.

Vrouwen moeten weten dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde betrouwbaarheid

De werkzaamheid van COC's kan verminderen als er bijv. actieve tabletten worden overgeslagen (zie rubriek 4.2), in geval van gastro-intestinale stoornissen tijdens de inname van de actieve tabletten (zie rubriek 4.2) of concomitante medicatie (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

Bij alle orale combinatiecontraceptiva kan onregelmatig bloedverlies (tussentijds vaginaal bloedverlies of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden. Daarom is beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Als het onregelmatige bloedverlies aanhoudt of optreedt na vroegere regelmatige cycli, moet worden gedacht aan niet-hormonale oorzaken en moeten adequate diagnostische maatregelen worden genomen om kwaadaardigheid of zwangerschap uit te sluiten. Die kunnen een curettage omvatten.

Bij sommige vrouwen treedt geen dervingsbloeding op tijdens de fase met de placebotabletten. Als de vrouw het orale combinatiecontraceptivum heeft ingenomen volgens de aanwijzingen van rubriek 4.2 is een zwangerschap onwaarschijnlijk. Als het orale combinatiecontraceptivum echter niet volgens deze aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven dervingsbloeding of als de dervingsbloeding twee keer uitblijft, dan moet men een zwangerschap uitsluiten voordat het orale combinatiecontraceptivum verder mag worden gebruikt.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

- 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 Bradley 20 overstappen op een alternatieve anticonceptiemethode (bijv. anticonceptie met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) vóór het starten van de therapie met deze combinatiegeneesmiddelen. Twee weken na voltooiing van de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen kan weer met Bradley 20 worden gestart.

- Effecten van andere geneesmiddelen op Bradley 20

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren, wat kan resulteren in toegenomen klaring van geslachtshormonen en wat kan leiden tot een doorbraakbloeding en/of mislukken van de contraceptie.

Beleid

Enzyminductie kan al na enkele dagen van behandeling worden waargenomen. Maximale enzyminductie wordt doorgaans binnen enkele weken gezien. Na beëindiging van de behandeling kan de enzyminductie ongeveer 4 weken aanhouden,

Korte behandeling

Vrouwen die met enzyminducerende geneesmiddelen worden behandeld dienen tijdelijk een barrièremethode of andere anticonceptiemethode toe te passen naast het gecombineerd oraal anticonceptivum. De barrièremethode moet worden toegepast tijdens de hele duur van de behandeling met het concomitante geneesmiddel en gedurende 28 dagen nadat daarmee is gestopt. Indien de behandeling met het geneesmiddel doorloopt als de actieve tabletten in de verpakking van het gecombineerd oraal anticonceptivum op zijn, moeten de placebotabletten worden verwijderd en dient direct met de nieuwe verpakking te worden begonnen.

Langdurige behandeling

Bij vrouwen die langdurig behandeld worden met leverenzym-inducerende actieve stoffen wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aanbevolen.

De volgende interacties zijn gerapporteerd in de literatuur.

Stoffen die de klaring van gecombineerde orale anticonceptiva vergroten (verminderde werkzaamheid van gecombineerde orale anticonceptiva door enzyminductie), bijv.:

Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine, en de hiv-geneesmiddelen ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*hypericum perforatum*) bevatten.

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

Bij coadministratie met gecombineerde orale anticonceptiva kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside-‘reverse’-transcriptaseremmers, met inbegrip van combinaties met HCV-remmers de plasmaconcentratie van oestrogeen of progestinen verhogen of verlagen. Het netto-effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom dient de bijsluiter van de concomitante hiv-/HCV-geneesmiddelen te worden geraadpleegd om potentiële interacties en daarmee verband houdende aanbevelingen te identificeren. In geval van twijfel dient een aanvullende barrièremethode te worden toegepast door vrouwen die met een proteaseremmer of niet-nucleoside-‘reverse’-transcriptaseremmer worden behandeld.

Stoffen die de klaring van gecombineerde orale anticonceptiva verlagen (enzymremmers):

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is nog onbekend.

Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentratie van het oestrogeen of het progestageen, of beide, verhogen.

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

Etoricoxib in een dosering van 60 tot 120 mg/dag verhoogde de plasmaconcentratie van ethinylestradiol respectievelijk met een factor 1,4 tot 1,6 wanneer het gelijktijdig werd ingenomen met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevatte.

- Effecten van Bradley 20 op andere geneesmiddelen

Gecombineerde orale anticonceptiva kunnen invloed uitoefenen op het metabolisme van bepaalde andere werkzame bestanddelen. De plasma- en weefselconcentraties kunnen dan ook stijgen (bv. ciclosporine) of dalen (bv. lamotrigine).

Op grond van in-vivo-interactiestudies bij vrijwilligsters die omeprazol, simvastatine of midazolam als merkersubstraat gebruikten, is een klinisch relevante interactie van drospirenon in doses van 3 mg met het door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van andere werkzame stoffen niet waarschijnlijk.

Klinische gegevens wijzen erop dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt, wat tot een zwakke (bijv. theofylline) of matige (bijv. tizanidine) stijging van de plasmaconcentratie van deze substraten leidt.

- Andere vormen van interacties

Bij patiënten zonder nierinsufficiëntie had concomitant gebruik van drospirenon en ACE-remmers of NSAID's geen significant effect op het serumkalium. Concomitant gebruik van Bradley 20 met aldosteronantagonisten of kaliumsparende diuretica werd echter niet onderzocht. In dat geval moet het serumkalium worden gecontroleerd tijdens de eerste behandelingscyclus. Zie ook rubriek 4.4.

- Laboratoriumtests

Het gebruik van contraceptieve steroïden kan invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratoriumtests waaronder biochemische parameters van de lever-, de schildklier-, de bijnier- en de nierfunctie, de plasmaspiegels van (drager)eiwitten, zoals corticosteroïdbindende globuline en lipiden-/lipoproteïne fracties, parameters van het koolhydraatmetabolisme en parameters van de stolling en de

fibrinolyse. De veranderingen blijven doorgaans binnen de normale laboratoriumwaarden. Door zijn lichte antimineralocorticoïde activiteit veroorzaakt drospirenon een stijging van de plasmarenineactiviteit en het plasma-aldosteron.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bradley 20 is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Als er een zwangerschap optreedt tijdens gebruik van Bradley 20, moet het preparaat onmiddellijk worden stopgezet. Uitgebreide epidemiologische studies hebben geen verhoogd risico van aangeboren afwijkingen in het licht gesteld bij kinderen van vrouwen die COC's innamen voor de zwangerschap, en evenmin werden teratogene effecten waargenomen als per ongeluk COC's werden ingenomen tijdens de zwangerschap.

In dieronderzoeken werden bijwerkingen tijdens de zwangerschap en de borstvoeding waargenomen (zie rubriek 5.3). Op grond van die diergegevens kunnen bijwerkingen als gevolg van de hormonale werking van de werkzame bestanddelen niet worden uitgesloten. De algemene ervaring met COC's tijdens de zwangerschap heeft echter geen aanwijzingen opgeleverd van bijwerkingen bij de mens.

De beschikbare gegevens over het gebruik van drospirenon/ethinylestradiol tijdens de zwangerschap zijn te beperkt om conclusies te trekken over negatieve effecten van Bradley 20 op de zwangerschap, de gezondheid van de foetus of de pasgeborene. Tot nog toe zijn er geen relevante epidemiologische gegevens voorhanden.

Bij het hervatten van Bradley 20 moet rekening worden gehouden met het hogere risico op VTE tijdens de postpartale periode (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

De borstvoeding kan worden beïnvloed door COC's aangezien ze de hoeveelheid kunnen verminderen en de samenstelling van de moedermelk kunnen wijzigen. Daarom wordt het gebruik van COC's doorgaans niet aanbevolen tot de moeder die borstvoeding geeft, haar kind volledig heeft gespeend. Kleine hoeveelheden van de contraceptieve steroïden en/of hun metaboliëten kunnen in de moedermelk worden uitgescheiden tijdens gebruik van COC's. Deze hoeveelheden kunnen invloed op het kind hebben.

Vruchtbaarheid

Bradley 20 is geïndiceerd voor het voor komen van zwangerschap. Zie rubriek 5.1 voor informatie over opnieuw vruchtbaar worden.

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

Er werd geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Er werden geen effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken waargenomen bij vrouwen die COC's gebruikten.

4.8. Bijwerkingen

Zie voor ernstige bijwerkingen bij gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva ook rubriek 4.4.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd bij gebruik van Bradley 20.

De onderstaande tabel vermeldt bijwerkingen volgens de MedDRA-systeem-/orgaanklasse (MedDRA SOCs). De frequenties zijn gebaseerd op gegevens van klinische studies. De geschiktste MedDRA-term wordt gebruikt om een bepaalde reactie en haar synoniemen en verwante aandoeningen te beschrijven.

Bijwerkingen die in verband werden gebracht met het gebruik van Bradley 20 als oraal anticonceptivum of bij de behandeling van matige acne vulgaris volgens de MedDRA-systeem-/orgaanklasse en MedDRA-termen.

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA versie 9.1)	Vaak ($\geq 1/100$ tot <1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot <1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candidiase	
Bloed- en lymfestelselaandoe- ningen			Bloedarmoede Trombocytemie	
Immuunsysteemaan- doeningen			Allergische reactie	Overgevoeligheid Verergering van symptomen van erfelijke en verworven angio- oedeem
Endocriene aandoeningen			Endocriene aandoening	
Voedings- en stofwisselingsstoor- nissen			Verhoogde eetlust Anorexie Hyperkaliëmie Hyponatriëmie	
Psychische stoornissen	Emotionele labiliteit	Depressie Zenuwachtigheid Slaperigheid	Anorgasmie Insomnia	
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid Paresthesie	Vertigo Tremor	
Oogaandoeningen			Conjunctivitis Droog oog Oogaandoeningen	
Hartaandoeningen			Tachycardie	
Bloedvat- aandoeningen		Migraine Spataders Hypertensie	Veneuze trombo- embolie (VTE) Arteriële trombo- embolie (ATE) Flebitis Bloedvat-	

			aandoeningen Epistaxis Syncope	
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Nausea	Buikpijn Braken Dyspepsie Flatulentie Gastritis Diarree	Uitgezet abdomen Maag-darmstelsel- aandoeningen Gastro-intestinale volheid Hiatushernia Candidiase van de mond Verstopping Droge mond	
Lever- en galaandoeningen			Galpijn Cholecystitis	
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Acne Pruritus Huiduitslag	Chloasma Eczeem Alopecia Acneachtige dermatitis Droge huid Erythema nodosum Hypertrichose Huidaandoening Huidstriemen Contactdermatitis Fotosensitieve dermatitis Huidnodulus	Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Rugpijn Pijn in extremiteit Spierkrampen		
Voortplantingsstel- sel- en borstaandoeningen	Pijnlijke borsten Metrorragie* Amenorroe	Vaginale candidiase Bekkenpijn Borstvergroting Fibrocystische borsten Bloeding uit de baarmoeder/vagina* Genitaal verlies Warmteopwellingen Vaginitis Menstruatiestoornis Dysmenorroe Hypomenorroe Menorragie Droge vagina Verdacht Papanicolaou- uitstrijkje Verminderde libido	Dyspareunie Vulvovaginitis Bloeding na coitus Dervingsbloeding Cyste in de borst Hyperplasie van de borsten Borsttumor Baarmoederhalspoliep Endometriumpoliep Ovariumcyste Vergroting van de baarmoeder	
Algemene		Asthenie	Malaise	

aandoeningen en toedieningsplaatsst oornissen		Meer zweten Oedeem (veralgemeend oedeem, perifere oedeem, oedeem van het gezicht)		
Onderzoeken		Gewichtstoename	Gewichtsverlies	

*onregelmatige bloedingen verdwijnen gewoonlijk tijdens de verdere behandeling

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een hoger risico op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische accidenten zoals myocardinfarct, beroerte, transient ischemic attacks, veneuze trombose en longembolie is waargenomen bij vrouwen die CHA gebruikten. Dat wordt meer in detail besproken in rubriek 4.4.

De volgende ernstige bijwerkingen werden gerapporteerd bij vrouwen die COC's gebruikten die worden besproken in rubriek 4.4:

- Veneuze trombo-embolie;
- Arteriële trombo-embolie;
- Hypertensie;
- Levertumoren;
- Optreden of verslechtering van aandoeningen waarbij een verband met het gebruik van COC's niet conclusief is: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, baarmoedermyoom, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom, cholestatische icterus;
- Melasma;
- Bij acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het nodig zijn om het gebruik van COC's stop te zetten tot de merkers van de leverfunctie weer normaal worden.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verkregen angio-oedeem veroorzaken of verergeren.

De frequentie van borstkanker is iets hoger bij vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken. Borstkanker is echter zeldzaam bij vrouwen jonger dan 40 jaar en het verhoogde aantal gevallen is dan ook klein in vergelijking met het totale risico van borstkanker. Het oorzakelijke verband met het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva is niet bekend. Voor meer informatie, zie rubriek 4.3 en 4.4.

Interacties

Doorbraakbloeding en/of mislukken van de contraceptie als gevolg van interacties van andere geneesmiddelen (enzyminductoren) met 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten www.fagg.be
Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be; E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

Er is nog geen ervaring met overdosering van Bradley 20. Op grond van de algemene ervaring met gecombineerde orale anticonceptiva kunnen de volgende symptomen optreden bij inname van een overdosis van actieve tabletten: nausea, braken en, bij jonge meisjes, lichte vaginale bloeding. Er zijn geen antidota en de verdere behandeling moet symptomatisch zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie (ATC): progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties.
ATC-code: G03AA12

Pearlindex voor falen van de methode: 0,41 (bovenste tweezijdige limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,85),
Totale Pearlindex (falen methode + falen patiënte): 0,80 (bovenste tweezijdige limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,30).

Het contraceptieve effect van Bradley 20 is gebaseerd op een interactie van verschillende factoren. De belangrijkste zijn remming van de ovulatie en veranderingen van het endometrium.

In een onderzoek met ovulatierekking over een periode van drie cyclussen waarin schema's van drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 0,020 mg gedurende 24 en 21 dagen werden vergeleken, was bij het schema met 24 dagen de remming van de follikelrijping het sterkst. Nadat er in de derde cyclus van de behandeling opzettelijk doseringsfouten waren gemaakt, werd er bij een relatief groter aandeel van de vrouwen in het schema met 21 dagen ovariële activiteit, inclusief ontsnappingsovulaties, gezien. De ovariële activiteit kwam tijdens de eerste cyclus na de behandeling bij 91,8% van de vrouwen met het schema van 24 dagen weer op het niveau van voor de behandeling.

Bradley 20 is een gecombineerd oraal anticonceptivum met ethinylestradiol en het progestageen drospirenon. In een therapeutische dosering heeft drospirenon ook antiandrogene en lichte antimineralecorticoïde eigenschappen. Het heeft geen oestrogene, glucocorticoïde en antiglucocorticoïde activiteit. Daardoor heeft drospirenon een farmacologisch profiel dat sterk lijkt op het natuurlijke hormoon progesteron.

Er zijn aanwijzingen in klinische studies dat de lichte antimineralecorticoïde eigenschappen van drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 0,020 mg resulteren in een licht antimineralecorticoïd effect.

Er werden twee multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies uitgevoerd om de werkzaamheid en de veiligheid van drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 0,020 mg te evalueren bij vrouwen met een matige acne vulgaris.

Na zes maanden behandeling resulteerde drospirenon 3 mg/ethinylestradiol 0,020 mg in vergelijking met de placebo in een statistisch significant sterkere daling van de inflammatoire letsels met 15,6% (49,3% versus 33,7%), van de niet-inflammatoire letsels met 18,5% (40,6% versus 22,1%) en van het totale aantal letsels met 16,5% (44,6% versus 28,1%). Bovendien was het percentage van de proefpersonen met een score "geen letsels" of "bijna geen letsels" op de ISGA-schaal (Investigator's Static Global Assessment) 11,8% hoger (18,6% versus 6,8%),

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Drospirenon

Absorptie

Per os toegediend drospirenon wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd. Maximumconcentraties van de werkzame stof in het serum van ongeveer 38 ng/ml worden bereikt ongeveer 1-2 uur na een enkele inname. De biologische beschikbaarheid ligt tussen 76 en 85%. Concomitante inname van voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van drospirenon.

Distributie

Na orale toediening dalen de serumdrospirenonspiegels met een terminale halfwaardetijd van 31 uur. Drospirenon bindt zich aan serumalbumine en niet aan sex hormone binding globulin (SHBG) of corticoid binding globulin (CBG). Slechts 3 - 5 % van de totale serumconcentratie van het werkzame bestanddeel is aanwezig als vrij steroïd. De door ethinylestradiol veroorzaakte stijging van SHBG heeft geen invloed op de serumeiwitbinding van drospirenon. Het gemiddelde ogenschijnlijke distributievolume van drospirenon is $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformatie

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

In vitro is drospirenon in staat om de cytochroom P450-enzymen CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 zwak tot matig te remmen.

Eliminatie

De metabole klaring van drospirenon in serum is $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon wordt slechts in sporenhoeveelheden in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten van drospirenon worden in de feces en de urine uitgescheiden in een verhouding van ongeveer 1,2 tot 1,4. De halfwaardetijd van excretie van metabolieten in de urine en de feces is ongeveer 40 uur.

Steady-state

Tijdens een behandelingscyclus worden maximale evenwichtsconcentraties van drospirenon in het serum van ongeveer 70 ng/ml bereikt na ongeveer 8 dagen behandeling. De serumconcentraties van drospirenon stegen met ongeveer factor 3 als gevolg van de verhouding tussen de terminale halfwaardetijd en het toedieningsinterval.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

De serumspiegels van drospirenon in evenwichtstoestand bij vrouwen met een lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring CL_{Cr} 50-80 ml/min) waren vergelijkbaar met die bij vrouwen met een normale nierfunctie. De serumspiegels van drospirenon waren gemiddeld 37% hoger bij vrouwen met een matige nierinsufficiëntie (CL_{Cr} 30-50 ml/min) dan bij vrouwen met een normale nierfunctie. De behandeling met drospirenon werd ook goed verdragen door vrouwen met een lichte of matige nierinsufficiëntie. De behandeling met drospirenon had geen klinisch significant effect op de serumkaliumconcentratie.

Leverinsufficiëntie

In een studie met eenmalige doses was de orale klaring (CL/F) ongeveer 50% lager bij vrijwilligsters met een matige leverinsufficiëntie dan bij vrijwilligsters met een normale leverfunctie. De waargenomen daling van de klaring van drospirenon bij vrijwilligsters met een matige leverinsufficiëntie resulteerde niet in een duidelijk verschil in de serumkaliumconcentraties. Zelfs in geval van diabetes en concomitante

behandeling met spironolacton (twee factoren die kunnen predisponeren tot hyperkaliëmie) werd geen stijging van de serumkaliumconcentraties tot boven de bovenste limiet van de normaalwaarden waargenomen. Daaruit kan worden besloten dat drospirenon goed wordt verdragen door patiënten met een lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B).

Etnische groepen

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

Ethinylestradiol

Absorptie

Per os toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Pieks serumconcentraties van ongeveer 33 pg/ml worden bereikt binnen 1-2 uur na eenmalige orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 60% als gevolg van presystemische conjugatie en eerstestapagemetabolisme. Concomitante inname van voedsel verlaagde de biologische beschikbaarheid van ethinylestradiol bij ongeveer 25% van de onderzochte proefpersonen, terwijl er bij de anderen geen verandering werd waargenomen.

Distributie

De serumconcentraties van ethinylestradiol dalen in twee fasen, de terminale eliminatiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Ethinylestradiol wordt sterk, maar aspecifiek gebonden aan serumalbumine (ongeveer 98,5%) en induceert een stijging van de serumconcentraties van SHBG en corticoïdbindende globuline (CBG). Er werd een ogenschijnlijk distributievolume van ongeveer 5 l/kg gemeten.

Biotransformatie

Ethinylestradiol is onderworpen aan een significant first-passmetabolisme van de darmen en de lever. Ethinylestradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering, maar er wordt een grote verscheidenheid aan gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd en deze zijn aanwezig als vrije metabolieten en als conjugaten met glucuroniden en sulfaat. De metabole klaringssnelheid van ethinylestradiol is ongeveer 5 ml/min/kg.

In vitro is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en tevens een op mechanisme gebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

Eliminatie

Ethinylestradiol wordt niet in significante mate geëxcreteerd in onveranderde vorm. De metabolieten van ethinylestradiol worden geëxcreteerd in een urine-galverhouding van 4/6. De halfwaardetijd van de excretie van metabolieten is ongeveer 1 dag.

Steady-state

De evenwichtstoestand wordt bereikt tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus en de serumspiegels van ethinylestradiol accumuleren met een factor 2,0 tot 2,3.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren bleven de effecten van drospirenon en ethinylestradiol beperkt tot de effecten van de bekende farmacologische werking. In onderzoek van reproductietoxiciteit werden embryotoxische en foetotoxische effecten waargenomen bij proefdieren. Die effecten werden als speciesspecifiek beschouwd. Bij een blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de

mens wordt blootgesteld, werden effecten op de seksuele differentiatie waargenomen bij rattenfoetussen, maar niet bij apen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Actieve filmomhulde tabletten (roze):

- **Kern van de tablet:**
 - Lactosemonohydraat
 - Gepregelatiniseerd zetmeel (mais)
 - Povidon K-30 (E1201)
 - Natriumcroscarmellose
 - Polysorbaat 80
 - Magnesiumstearaat (E572)
- **Filmomhulsel van tablet:**
 - Polyvinylalcohol
 - Titaandioxide (E171)
 - Macrogol 3350
 - Talk
 - Geel ijzeroxide (E172)
 - Rood ijzeroxide (E172)
 - Zwart ijzeroxide (E172)

Placebo filmomhulde tabletten (wit):

- **Kern van de tablet:**
 - Watervrij lactose
 - Povidon K-30 (E1201)
 - Magnesiumstearaat (E572)
- **Filmomhulsel van 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 opake, transparante pvc/pvdc-al-blisterverpakking. Elke blisterverpakking bevat 24 roze, actieve 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

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE426982

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 september 2012

Datum van laatste verlenging: 11 juli 2017

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

02/2025