

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Helen 0,03 mg/2 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat 0,030 mg ethinyloestradiol en 2 mg chloormadinonacetaat.

Hulpstof met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 65,37 mg lactosemonohydraat. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Roze, ronde filmomhulde tablet

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Hormonale contraceptie.

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Elke dag moet op hetzelfde tijdstip (bij voorkeur 's avonds) één filmomhulde tablet worden ingenomen 21 dagen na elkaar, gevolgd door een pauze van zeven dagen, waarin er geen filmomhulde tabletten worden ingenomen; twee tot vier dagen na toediening van de laatste filmomhulde tablet moet een dervingsbloeding optreden die lijkt op de maandstonden. Na het medicatievrije interval van zeven dagen moet de medicatie worden voortgezet met de volgende verpakking van Helen, ongeacht of de bloeding al dan niet is opgehouden.

De filmomhulde tabletten moeten uit de blisterverpakking worden gedrukt op de plaats die is gemerkt met de overeenstemmende weekdag, en moeten in hun geheel worden ingeslikt, zo nodig met wat vloeistof. De filmomhulde tabletten moeten elke dag worden ingenomen in de richting van de pijl.

#### Starten van de toediening van de filmomhulde tabletten

- Geen vroegere toediening van een hormonaal anticonceptivum (tijdens de laatste menstruele cyclus)

De eerste filmomhulde tablet moet worden ingenomen op dag één van de natuurlijke cyclus van de vrouw, d.w.z. op de eerste bloedingsdag van de volgende maandstonden. Als de eerste filmomhulde tablet wordt ingenomen op de eerste dag van de maandstonden, begint de contraceptie op de eerste dag van toediening en houdt ze ook aan tijdens het medicatievrije interval van zeven dagen.

De eerste filmomhulde tablet kan ook worden ingenomen op de 2e-5e dag van de maandstonden, ongeacht of de bloeding al dan niet is opgehouden. In dat geval moeten aanvullende mechanische contraceptieve maatregelen worden genomen tijdens de eerste zeven dagen van toediening.

Als de maandstonden meer dan vijf dagen eerder zijn begonnen, moet de vrouw de raad krijgen om te wachten tot de volgende maandstonden voor ze de inname van Helen start.

- Overschakeling van een ander hormonaal anticonceptivum op Helen

#### Overschakeling van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum

De vrouw moet de inname van Helen starten op de dag na het gebruikelijke tabletvrije interval of interval met placebotabletten van haar vorige gecombineerde hormonale anticonceptivum.

#### Overschakeling van een pil met alleen progestagenen ("POP")

De eerste filmomhulde tablet van Helen moet worden ingenomen op de dag na stopzetting van het preparaat met alleen progestagenen. Tijdens de eerste zeven dagen moeten aanvullende mechanische contraceptieve maatregelen worden toegepast.

#### Overschakeling van een injectie of een implantaat van een contraceptief hormoon

De toediening van Helen kan worden gestart op de dag van verwijdering van het implantaat of de dag van de oorspronkelijk geplande injectie. Tijdens de eerste zeven dagen moeten aanvullende mechanische contraceptieve maatregelen worden gebruikt

- Na een miskraam of een abortus in het eerste trimester

Na een miskraam of een abortus in het eerste trimester kan de toediening van Helen onmiddellijk worden gestart. In dat geval zijn geen verdere contraceptieve maatregelen noodzakelijk.

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

Na de bevalling kunnen vrouwen die geen borstvoeding geven, de toediening starten 21-28 dagen na de bevalling, waarbij er geen aanvullende mechanische contraceptieve maatregelen vereist zijn.

Als de toediening start meer dan 28 dagen na de geboorte, zijn de eerste zeven dagen aanvullende mechanische contraceptieve maatregelen noodzakelijk.

Als een vrouw al geslachtsverkeer heeft gehad, moet een zwangerschap worden uitgesloten of moet ze wachten tot de volgende maandstonden voordat de toediening wordt gestart.

- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

Helen mag niet worden ingenomen door vrouwen die borstvoeding geven.

- Na stopzetting van Helen

Na stopzetting van Helen kan de huidige cyclus worden verlengd met ongeveer een week.

#### **Onregelmatige toediening van tabletten**

Als een gebruikster vergeten heeft een filmomhulde tablet in te nemen, maar als ze die **binnen 12 uur** inneemt, zijn geen verdere contraceptieve maatregelen noodzakelijk. De gebruiksters moeten de filmomhulde tabletten verder innemen zoals gebruikelijk.

Als het gebruikelijke toedieningsinterval **met meer dan 12 uur wordt overschreden**, zou de contraceptieve bescherming kunnen verminderen. De aanpak van vergeten tabletten kan worden geleid door de volgende twee basisregels:

1. de inname van de tabletten mag nooit langer dan 7 dagen worden stopgezet
2. een ononderbroken inname van tabletten gedurende 7 dagen is vereist om een adequate onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovariumas te verkrijgen.

De laatste vergeten filmomhulde tablet moet onmiddellijk worden ingenomen, ook als dat betekent dat de vrouw twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. De andere filmomhulde tabletten moeten worden ingenomen zoals gewoonlijk. Bovendien moeten de volgende zeven dagen ook andere mechanische contraceptieve maatregelen, bv. een condoom, worden gebruikt. Als er tabletten werden vergeten tijdens week 1 van de cyclus en als er geslachtsverkeer heeft plaatsgevonden tijdens de zeven dagen voor het overslaan van tabletten (met inbegrip van het tabletvrije interval), moet de mogelijkheid van een zwangerschap worden overwogen. Hoe meer tabletten er worden vergeten en hoe dichter dat is bij het normale tabletvrije interval, des te hoger is het risico op zwangerschap.

Als de lopende verpakking minder dan zeven tabletten bevat, moet de volgende verpakking van Helen direct na de lopende verpakking worden gestart, d.w.z. er mag geen interval zijn tussen de verpakkingen. Waarschijnlijk zal er geen normale dervingsbloeding optreden voordat de tweede verpakking is opgebruikt; maar tijdens toediening van de tabletten kan een doorbraakbloeding of spotting optreden. Als er geen dervingsbloeding optreedt na inname van de tweede verpakking, moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd.

#### **Instructies in geval van braken of diarree**

Als er braken optreedt binnen 4 uur na toediening van de tabletten of als er ernstige diarree optreedt, kan de absorptie onvolledig zijn en is een betrouwbare contraceptie niet langer verzekerd. In dat geval moeten de instructies in “Onregelmatige toediening van tabletten” (zie hierboven) worden gevolgd. De toediening van Helen moet worden voortgezet.

#### **Hoe een dervingsbloeding uit te stellen?**

Om de maandstonden uit te stellen, moet de vrouw doorgaan met een volgende blisterverpakking van Helen zonder een tabletvrij interval. De maandstonden kunnen zolang worden uitgesteld als de vrouw wenst, tot het einde van de tweede verpakking. Tijdens het uitstellen kan de vrouw een doorbraakbloeding of spotting vertonen. Na het gebruikelijke tabletvrije interval van 7 dagen wordt de regelmatige inname van Helen hervat.

Om haar maandstonden te verschuiven naar een andere dag van de week dan de vrouw gewoon is met haar huidige schema, kan haar worden aangeraden om het komende tabletvrije interval in te korten met het gewenste aantal dagen. Hoe korter het interval, des te hoger is het risico dat er geen dervingsbloeding gaat optreden en dat ze een doorbraakbloeding en spotting zal vertonen tijdens de volgende verpakking (net als bij het uitstellen van de maandstonden).

### **4.3 Contra-indicaties**

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt.

Helen moet onmiddellijk worden stopgezet als één van de volgende condities optreedt tijdens toediening:

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
  - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombineIII-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
  - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
  - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

- Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
- Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. *transient ischaemic attack* (TIA))
- Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardioline-antistoffen, lupusanticoagulans)
- Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
- Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
  - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
  - ernstige hypertensie
  - ernstige dislipoproteïnemie
- Hepatitis, geelzucht, leverfunctiestoornissen tot de leverfunctiewaarden weer normaal zijn geworden
- Veralgemeende jeuk, cholestase, vooral tijdens een vorige zwangerschap of behandeling met oestrogenen
- Dubin-Johnsonsyndroom, Rotorsyndroom, stoornissen van de galafvloeï
- Een voorgeschiedenis van levertumor of een bestaande levertumor
- Hevige epigastrische pijn, vergroting van de lever of symptomen van intra-abdominale bloeding (zie rubriek 4.8)
- Eerste optreden of recidief van porfyrie (alle drie vormen, vooral verworven porfyrie)
- Bestaan of voorgeschiedenis van maligne hormoongevoelige tumoren, bv. van de borst of de baarmoeder
- Ernstige stoornissen van het vetmetabolisme
- Pancreatitis of voorgeschiedenis van een dergelijke conditie indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie
- Voor de eerste keer symptomen van migraineuze hoofdpijn of vaker optreden van ongewoon ernstige hoofdpijn
- Acute sensorische stoornissen, bv. Gezichts- of gehoorstoornissen
- Motorische stoornissen (vooral parese)
- Toename van epilepsieaanvallen
- Ernstige depressie
- Otosclerose die is verslechterd tijdens vorige zwangerschappen
- Onverklaarde amenorroe
- Endometriumhyperplasie
- Meningeom of voorgeschiedenis van meningeom
- Overgevoeligheid voor chloormadinonacetaat, ethinyloestradiol of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Waarschuwingen

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Helen geschikt is.

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

Roken verhoogt het risico op ernstige cardiovasculaire bijwerkingen van gecombineerde orale anticonceptiva (COA). Dat risico stijgt met de leeftijd en het sigarettengebruik en is zeer hoog bij

vrouwen ouder dan 35 jaar. Vrouwen ouder dan 35 jaar die roken, moeten andere contraceptieve methoden gebruiken.

Toediening van COA gaat gepaard met een hoger risico op allerlei ernstige aandoeningen zoals myocardinfarct, trombo-embolie, CVA of levertumoren. Andere risicofactoren zoals hypertensie, hyperlipidemie, obesitas en diabetes verhogen het risico op morbiditeit en sterfte sterk.

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

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Het is nog niet bekend hoe het risico met Helen zich verhoudt tot deze producten met een lager risico. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product waarvan bekend is dat het het laagste risico op VTE heeft, mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met gecombineerde hormonale anticonceptiva, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**

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

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

Ongeveer 6<sup>1</sup> van de 10.000 vrouwen die een levonorgestrelbevattend gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken, zullen over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen.

Het is nog niet bekend hoe het risico met chloormadinonbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva zich verhoudt tot het risico met gecombineerde hormonale anticonceptiva die levonorgestrel bevatten.

Het aantal VTE's per jaar bij gecombineerde hormonale anticonceptiva met lage dosis is kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

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

In extreem zelden voorkomende gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën.

### ***Risicofactoren voor VTE***

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

Helen is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een hoog risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval

<sup>1</sup> Middelste punt van het bereik ('*mid-point of range*') van 57 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

**Tabel: Risicofactoren voor VTE**

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma  Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pleister/pil/ring te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Helen niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 <sup>e</sup> jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar

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

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over “Zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

***Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)***

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):

- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen,
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

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

Sommige van deze symptomen (bijv. “kortademigheid”, “hoesten”) zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties).

Andere verschijnselen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

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

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

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transiënte ischemische aanval], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

#### ***Risicofactoren voor ATE***

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

**Tabel: Risicofactoren voor ATE**

<b>Risicofactor</b>	<b>Toelichting</b>
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m <sup>2</sup> )	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 <sup>e</sup> jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

#### ***Symptomen van ATE***

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

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

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

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

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

- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, indigestie of naar adem snakken;
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

## Tumoren

In sommige epidemiologische studies werd aangetoond dat langdurig gebruik van orale anticonceptiva een risicofactor is voor ontwikkeling van baarmoederhalskanker bij vrouwen die geïnfecteerd zijn met het humane papillomavirus (HPV). Maar er is nog altijd controverse over de mate waarin die bevinding wordt beïnvloed door vertekende effecten (bv. Verschillen in het aantal seksuele partners of het gebruik van mechanische contraceptieve maatregelen) (zie ook “Medisch onderzoek”).

In een meta-analyse van 54 epidemiologische studies werd een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) op borstkanker gerapporteerd bij vrouwen die tijdens de studie COA gebruikten. Tijdens een periode van 10 jaar na stopzetting van het gebruik van COA daalt dat verhoogde risico weer geleidelijk tot het normale risico voor de leeftijd. Aangezien borstkanker zeldzaam is bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra aantal gevallen van borstkanker dat wordt gediagnosticeerd bij huidige en recente gebruiksters van COA, klein in vergelijking met het totale risico op borstkanker.

In zeldzame gevallen werden goedaardige en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren gerapporteerd tijdens toediening van orale anticonceptiva. In geïsoleerde gevallen hebben die tumoren geleid tot een levensbedreigende intra-abdominale bloeding. In geval van hevige buikpijn die niet spontaan overgaat, hepatomegalie of tekenen van intra-abdominale bloeding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een levertumor en moet Helen worden stopgezet.

### *Meningeoom*

Het optreden van meningeomen (enkelvoudig en meervoudig) is gemeld bij het gebruik van chloormadinonacetaat, vooral bij hoge doses en langdurig gebruik (verscheidene jaren). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van meningeomen in overeenstemming met de klinische praktijk. Als bij een patiënt een meningeoom wordt gediagnosticeerd, moet elke chloormadinonacetaatbevattende behandeling uit voorzorg worden stopgezet.

Er zijn aanwijzingen dat het risico op meningeomen kan afnemen na het staken van de behandeling met chloormadinonacetaat.

## Andere aandoeningen



Veel vrouwen die orale anticonceptiva innemen, vertoonden een lichte stijging van de bloeddruk; maar een klinisch significante stijging is zeldzaam. Het verband tussen de toediening van orale anticonceptiva en klinisch manifeste hypertensie is nog niet bevestigd. Als er een klinisch significante stijging van de bloeddruk is tijdens toediening van Helen, moet het preparaat worden stopgezet en moet de hypertensie worden behandeld. Helen kan worden voortgezet zodra de bloeddrukwaarden onder behandeling met antihypertensiva weer normaal zijn geworden.

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

Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van herpes gestationis kan er een recidief optreden tijdens toediening van COA.

Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van hypertriglyceridemie of een familiale voorgeschiedenis van hypertriglyceridemie stijgt het risico op pancreatitis bij toediening van COA. In geval van acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kan het nodig zijn om het gebruik van COA stop te zetten tot de leverfunctiewaarden weer normaal zijn geworden. In geval van recidief van een cholestatische icterus die voor het eerst is opgetreden tijdens een zwangerschap, of bij een vroeger gebruik van geslachtshormonen moeten COA worden stopgezet.

COA kunnen invloed uitoefenen op de perifere insulineresistentie of de glucosetolerantie. Daarom moeten diabetespatiënten zorgvuldig worden gevolgd tijdens inname van orale anticonceptiva.

Soms kan een chloasma optreden, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een tendens tot ontwikkeling van chloasma moeten blootstelling aan de zon en ultraviolette stralen mijden tijdens toediening van orale anticonceptiva.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit middel niet te gebruiken.

### Voorzorgen

Toediening van oestrogenen of combinaties van oestrogenen/progestagenen kan negatieve effecten hebben op bepaalde aandoeningen/condities. Speciale medische supervisie is noodzakelijk bij:

- epilepsie
- multipele sclerose
- tetanie
- migraine (zie ook rubriek 4.3)
- astma
- hart- of nierinsufficiëntie
- chorea minor
- diabetes mellitus (zie ook rubriek 4.3)
- leverziekten (zie ook rubriek 4.3)
- dyslipoproteïnemie (zie ook rubriek 4.3)
- auto-immuunziekten (met inbegrip van systemische lupus erythematosus)
- obesitas
- hypertensie (zie ook rubriek 4.3)
- endometriose
- varicose
- flebitis (zie ook rubriek 4.3)
- bloedstollingsstoornissen (zie ook rubriek 4.3)
- mastopathie
- baarmoedermyoom
- herpes gestationis
- depressie (zie ook rubriek 4.3)
- een chronische inflammatoire darmaandoening (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa; zie ook rubriek 4.8)

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.

### **Medisch onderzoek/consultatie**

Voordat met Helen wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Helen ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

Vrouwen dienen erop te worden gewezen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

### Verminderde doeltreffendheid

Het weglaten van een filmomhulde tablet (zie “Onregelmatige toediening van tabletten”), braken of darmstoornissen zoals diarree, langdurige concomitante toediening van bepaalde geneesmiddelen (zie rubriek 4.5) of in zeer zeldzame gevallen metabole aandoeningen kunnen de contraceptieve doeltreffendheid verminderen.

### Impact op de cycluscontrole

#### *Doorbraakbloeding en spotting*

Alle orale anticonceptiva kunnen onregelmatig vaginaal bloedverlies (doorbraakbloeding/spotting) veroorzaken, vooral tijdens de eerste toedieningscycli. Daarom moet een medische evaluatie van onregelmatige cycli alleen worden uitgevoerd na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli. Als de doorbraakbloeding tijdens toediening van Helen persisteert of optreedt na vroegere regelmatige cycli, moet een onderzoek worden uitgevoerd om een zwangerschap of een organische aandoening uit te sluiten. Na uitsluiten van een zwangerschap en een organische aandoening kan Helen worden voortgezet of kan worden overgeschakeld op een ander preparaat.

Intracyclische bloeding kan een teken van verminderde contraceptieve doeltreffendheid zijn (zie “Onregelmatige toediening van tabletten”, “Instructies in geval van braken” en rubriek 4.5).

#### *Uitblijven van dervingsbloeding*

Na 21 dagen toediening treedt gewoonlijk een dervingsbloeding op. Soms en vooral tijdens de eerste maanden van toediening kan een dervingsbloeding achterwege blijven. Dat hoeft echter geen teken te zijn van een geringer contraceptief effect. Als er geen bloeding optreedt na één toedieningscyclus waarin er geen enkele filmomhulde tablet werd vergeten, waarin de tabletvrije periode van zeven dagen niet werd verlengd, waarin er geen andere geneesmiddelen werden ingenomen en waarin er geen braken of diarree heeft plaatsgevonden, is bevruchting onwaarschijnlijk en kan de toediening van Helen worden voortgezet. Als Helen niet werd ingenomen overeenkomstig de instructies voordat er voor de eerste keer geen dervingsbloeding is opgetreden, of als er twee cycli na elkaar geen dervingsbloeding optreedt, moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat de toediening wordt voortgezet.

Kruidenmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, mogen niet samen met Helen worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

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

Interacties tussen ethinyloestradiol, de oestrogeencomponent van Helen, en andere geneesmiddelen kunnen de serumconcentratie van ethinyloestradiol verhogen of verlagen. Als een langetermijnbehandeling met die werkzame stoffen noodzakelijk is, moeten niet-hormonale contraceptieve methoden worden gebruikt. Lagere serumconcentraties van ethinyloestradiol kunnen leiden tot een hogere frequentie van doorbraakbloeding en cyclusstoornissen en kunnen de contraceptieve doeltreffendheid van Helen verlagen; verhoogde serumspiegels van ethinyloestradiol kunnen leiden tot een toename van de frequentie en de ernst van de bijwerkingen.

De volgende geneesmiddelen/werkzame stoffen kunnen de serumconcentraties van ethinyloestradiol verlagen:

- alle geneesmiddelen die de gastro-intestinale motiliteit verhogen (bv. metoclopramide) of de absorptie verminderen (bv. actieve kool)
- werkzame stoffen die microsomale enzymen in de lever induceren, zoals rifampicine, rifabutine, barbituraten, anti-epileptica (zoals carbamazepine, fenytoïne en topiramaat), griseofulvine, barbexaclon, primidon, modafinil, sommige proteaseremmers (bv. ritonavir) en sint-janskruid (zie rubriek 4.4).

Bij een korte concomitante behandeling met die geneesmiddelen/werkzame stoffen en Helen moeten aanvullende mechanische contraceptieve methoden worden toegepast tijdens de behandeling en de eerste zeven dagen nadien. Bij gebruik van werkzame stoffen die de serumconcentratie van ethinyloestradiol verlagen door inductie van hepatische microsomale enzymen, moeten aanvullende mechanische contraceptieve methoden worden gebruikt tot 28 dagen na beëindiging van de behandeling.

Als het concomitante geneesmiddel langer wordt toegediend dan het einde van de tabletten in de blisterverpakking van het COA, moet met de volgende verpakking van het COA worden gestart zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

De volgende geneesmiddelen/werkzame stoffen kunnen de serumconcentraties van ethinyloestradiol verhogen:

- werkzame stoffen die de sulfatering van ethinyloestradiol in de darmwand remmen, bv. ascorbinezuur en paracetamol
- atorvastatine (verhoogt de AUC van ethinyloestradiol met 20%)
- werkzame stoffen die de microsomale enzymen in de lever remmen, zoals imidazolantimycotica (bv. fluconazol), indinavir of troleandomycine.

Ethinyloestradiol kan het metabolisme van andere werkzame stoffen beïnvloeden

- door remming van de microsomale enzymen in de lever waardoor de serumconcentratie van werkzame stoffen zoals diazepam (en andere benzodiazepines die worden gemetaboliseerd door hydroxylering), ciclosporine, theofylline en prednisolon stijgt
- door inductie van de glucuronidering in de lever, waardoor de serumconcentraties van bv. clofibrat, paracetamol, morfine en lorazepam dalen.

De behoefte aan insuline en orale antidiabetica kan veranderen door de effecten op de glucosetolerantie (zie rubriek 4.4).

Dit kan ook van toepassing zijn op geneesmiddelen die recentelijk werden ingenomen.

De SPK van het voorgeschreven geneesmiddel moet worden gecontroleerd op mogelijke interacties met Helen.

#### 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 gebruiksters van Helen overstappen op een alternatieve methode van anticonceptie (bv. prostageen-alleen anticonceptie of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen begint. Helen kan weer gestart worden 2 weken na het afronden van de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen.

#### Laboratoriumtests

Tijdens toediening van COA kunnen de resultaten van bepaalde laboratoriumtests worden beïnvloed, waaronder tests van de werking van de lever, de nieren en de schildklier, de plasmaconcentratie van dragerproteïnen (bv. SHBG, lipoproteïnen), parameters van het koolhydraatmetabolisme, stolling en fibrinolyse. De aard en de omvang ervan hangen gedeeltelijk af van de aard en de dosering van de gebruikte hormonen.

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

#### Zwangerschap

Helen is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Voor gebruik van het geneesmiddel moet een zwangerschap worden uitgesloten. Als een zwangerschap optreedt tijdens behandeling met Helen, moet het geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet. In uitgebreide epidemiologische studies waren er geen klinische aanwijzingen van teratogene of foetotoxische effecten als oestrogenen per ongeluk tijdens de zwangerschap werden ingenomen in combinatie met andere progestagenen in doseringen vergelijkbaar met die in Helen. Hoewel uit dieronderzoek reproductietoxiciteit is gebleken (zie rubriek 5.3), wezen de klinische gegevens van meer dan 330 blootgestelde zwangerschappen bij de mens niet op embryotoxische effecten van chloormadinonacetaat.

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

#### Borstvoeding

De borstvoeding kan worden beïnvloed door oestrogenen omdat zij invloed uitoefenen op de hoeveelheid en de samenstelling van de moedermelk. Kleine hoeveelheden van contraceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen worden uitgescheiden in de moedermelk en een invloed uitoefenen op het kind. Daarom mag Helen niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

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

Gecombineerde orale anticonceptiva hebben voor zover bekend geen negatieve effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

- a) In klinische studies met Helen werd aangetoond dat doorbraakbloeding, spotting, hoofdpijn en last in de borsten de frequentste bijwerkingen (> 20%) waren. Onregelmatig bloedverlies vermindert gewoonlijk naarmate Helen verder wordt ingenomen.
- b) De volgende bijwerkingen werden gemeld na toediening van Helen in een klinische studie bij 1629 vrouwen.

<b>Frequentie van bijwerkingen / systeem/orgaan klasse</b>	<b>Zeer vaak</b> (≥ 1/10)	<b>Vaak</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1.000, < 1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	<b>Zeer zelden</b> (< 1/10.000)	<b>Niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid voor het geneesmiddel met inbegrip van allergische huidreacties			Verergering van de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem.
Psychische stoornissen		Depressieve stemming, zenuwachtigheid				
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, migraine (en/of verergering ervan)				
Oogaandoeningen		Gezichtsstoornissen		Conjunctivitis, intolerantie voor contactlenzen		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Plotselinge gehoordaling, tinnitus		
Bloedvataandoeningen				Hypertensie, hypotensie, cardiovasculaire collaps, spataders, VTE, ATE <sup>2*</sup>		
Maag-darmstelselaandoeningen	Nausea	Braken	Buikpijn, opzetting van het abdomen, diarree			
Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne	Pigmentatiestoornis, chloasma, alopecia, droge huid	Urticaria, eczeem, erythema, pruritus, verergering van psoriasis, hypertrichose	Erythema nodosum	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Gevoel van zwaarte	Rugpijn, spieraandoeningen			
Voortplantingsst	Vaginaal	Lage buikpijn	Galactorroe,	Vergroting		

\* zie rubriek c)

<b>Frequentie van bijwerkingen / systeem/orgaan klasse</b>	<b>Zeer vaak</b> (≥ 1/10)	<b>Vaak</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1.000, < 1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	<b>Zeer zelden</b> (< 1/10.000)	<b>Niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
elsel- en borstaandoeningen	verlies, dysmenorroe, amenorroe		fibroadenoom van de borst, vaginale candidiase	van de borsten, vulvovaginitis, menorrhagie, premenstrueel syndroom		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen		Prikkelbaarheid, vermoeidheid, oedeem, verhoogd gewicht	Verminderde libido, hyperhidrose	Meer eetlust		
Onderzoeken		Stijging van de bloeddruk	Veranderingen van de bloedlipiden waaronder hypertriglyceridemie			

\*zie rubriek c)

c) De volgende bijwerkingen werden ook gemeld bij toediening van gecombineerde orale anticonceptiva met 0,030 mg ethinyloestradiol en 2 mg chloormadinonacetaat:

- Toediening van gecombineerde orale anticonceptiva gaat gepaard met een hoger risico op veneuze en arteriële trombo-embolie (bv. veneuze trombose, longembolie, CVA, hartinfarct). Dat risico kan ook stijgen door additionele factoren (zie rubriek 4.4).
- In sommige studies werd een verhoogd risico op galwegaandoeningen gemeld bij langdurige toediening van COA.
- In zeldzame gevallen werden goedaardige en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren waargenomen na toediening van hormonale anticonceptiva. In geïsoleerde gevallen hebben die geleid tot een levensbedreigende intra-abdominale bloeding (zie rubriek 4.4).
- Verergering van een chronische inflammatoire darmaandoening (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa; zie ook rubriek 4.4)

Voor andere bijwerkingen zoals baarmoederhals- of borstkanker zie rubriek 4.4.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen informatie over ernstige toxische effecten in geval van een overdosering. De volgende symptomen kunnen optreden: nausea, braken en, vooral bij jonge meisjes, lichte vaginale bloeding. Er

is geen antidotum; er moet symptomatisch worden behandeld. In zeldzame gevallen kan een monitoring van de elektrolyten-en-waterbalans en de leverfunctie noodzakelijk zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties  
ATC-code: G03AA.

Continue inname van Helen gedurende 21 dagen remt de secretie van FSH en LH door de hypofyse en zodoende de ovulatie. Het endometrium proliferereert en ondergaat een secretoire transformatie. De consistentie van het cervixslijm verandert. Dat voorkomt migratie van sperma door het cervixkanaal en verstoort de beweeglijkheid van het sperma.

De laagste dagdosering van chloormadinonacetaat voor volledige remming van de ovulatie is 1,7 mg. De dosering voor volledige endometriale transformatie is 25 mg per cyclus.

Chloormadinonacetaat is een antiandrogeen progestageen. Het effect is gebaseerd op zijn vermogen om androgenen van hun receptoren te verplaatsen.

#### Klinische doeltreffendheid

In klinische studies waarin de toediening van Helen gedurende tot 2 jaar werd getest bij 1.655 vrouwen en meer dan 22.000 menstruatiecycli, zijn er 12 zwangerschappen opgetreden. Zeven vrouwen vertoonden fouten bij de toediening, concomitante aandoeningen die nausea of braken veroorzaken, of concomitante toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het contraceptieve effect van hormonale anticonceptiva verlagen, tijdens de periode van bevruchting.

Pearlindex	Aantal zwangerschappen	Pearlindex	95% betrouwbaarheidsinterval
Typisch gebruik	12	0,698	[0,389; 1,183]
Perfect gebruik	5	0,291	[0,115; 0,650]

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### **Chloormadinonacetaat (CMA)**

##### *Absorptie*

Bij orale toediening wordt CMA snel en bijna volledig geabsorbeerd. De systemische biologische beschikbaarheid van CMA is hoog doordat ze niet afhangt van een eerstestapagemetabolisme. De piekplasmaconcentraties worden bereikt na 1-2 uur.

##### *Distributie*

De binding van CMA aan humane plasmaproteïnen, hoofdzakelijk albumine, is hoger dan 95%. CMA heeft geen bindingsaffiniteit voor SHBG of CBG. CMA wordt vooral opgeslagen in vetweefsel.

##### *Biortansformatie*

Diverse reductie- en oxidatieprocessen en conjugatie tot glucuroniden en sulfaten resulteren in allerhande metabolieten. De belangrijkste metabolieten in humaan plasma zijn 3 $\alpha$ - en 3 $\beta$ -hydroxy-CMA met een biologische halfwaardetijd die niet essentieel verschilt van die van niet-gemetaboliseerd CMA. De 3-hydroxymetabolieten hebben eenzelfde antiandrogene activiteit als CMA zelf. In de urine verschijnen de metabolieten vooral als conjugaten. Na enzymatische klieving is de belangrijkste metaboliet 2 $\alpha$ -hydroxy-CMA naast de 3-hydroxymetabolieten en de dihydroxymetabolieten.

##### *Eliminatie*

CMA wordt uit het plasma geëlimineerd met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 34 uur (na een enkele dosis) en ongeveer 36-39 uur (na multipele doses). Na orale toediening worden CMA en zijn metabolieten ongeveer in gelijke mate uitgescheiden door de nieren en in de feces.

### **Ethinylestradiol (EE)**

#### *Absorptie*

EE wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening en de gemiddelde piekplasmaconcentraties worden bereikt na 1,5 uur. Gezien de presystemische conjugatie en het eerstepassagemetabolisme in de lever is de absolute biologische beschikbaarheid maar ongeveer 40%, maar met een sterke interindividuele variatie (20-65%).

#### *Distributie*

De plasmaconcentraties van EE die in de literatuur worden gemeld, lopen sterk uit elkaar. Ongeveer 98% van EE is gebonden aan plasmaproteïnen, bijna uitsluitend aan albumine.

#### *Metabolisme*

Zoals natuurlijke oestrogenen wordt EE omgezet door (door cytochroom P450 gemedieerde) hydroxylering in de aromatische ring. De belangrijkste metaboliet is 2-hydroxy-EE, die wordt gemetaboliseerd tot andere metabolieten en conjugaten. EE ondergaat een presystemische conjugatie zowel in het slijmvlies van de dunne darm als in de lever. In de urine worden vooral glucuroniden teruggevonden en in de gal en het plasma vooral sulfaten.

#### *Eliminatie*

De gemiddelde plasmahalfwaardetijd van EE is ongeveer 12-14 uur. EE wordt via de nieren en de feces uitgescheiden in een 2-3-verhouding. EE-sulfaat wordt in de gal uitgescheiden, door darmbacteriën gehydrolyseerd en ondergaat een enterohepatische circulatie.

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

De acute toxiciteit van oestrogenen is laag. Gezien de uitgesproken verschillen tussen experimentele dierspecies en de mens hebben de resultaten van dierproeven met oestrogenen maar een beperkte voorspellende waarde bij de mens. Ethinylestradiol, een synthetisch oestrogeen dat vaak wordt gebruikt in orale anticonceptiva, heeft een embryoletaal effect bij proefdieren, zelfs in vrij lage doses; er werden afwijkingen van de urogenitale tractus en feminisatie van mannelijke foetussen waargenomen. Die effecten worden als speciesspecifiek beschouwd.

Chloormadinonacetaat heeft embryoletale effecten bij konijnen, ratten en muizen. Bovendien werd teratogeniciteit waargenomen bij toediening van embryotoxische doses bij konijnen en al met de laagste geteste dosis (1 mg/kg/dag) bij muizen. De significantie van die bevindingen voor toediening aan de mens is niet duidelijk.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen buiten wat al wordt beschreven in andere rubrieken van de SKP. Die gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet

Lactosemonohydraat

Maiszetmeel

Povidon K30

Magnesiumstearaat (Eur. Ph.) [plantaardige origine]



Filmomhulling

Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Talk (E553b)

Katoenzaadolie (gehydrogeneerd)

Titaandioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

36 maanden

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/aluminium blisterverpakkingen met 1x 21, 3x 21, 6x 21 of 13x 21 filmomhulde tabletten  
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Ceres Pharma NV  
Kortrijksesteenweg 1091 bus B  
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

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

BE400547

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30/09/2011

Datum van laatste verlenging: 11/04/2016.

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

01/2023