

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Armunia 30 - 0,03 mg/3,0 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 0,03 mg ethinyloestradiol en 3 mg drospirenon.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 62 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Gele, ronde, filmomhulde tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale contraceptie

Bij de beslissing om Armunia 30 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 Armunia 30 in vergelijking met dat van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gebruik van dit middel

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, eventueel met wat vloeistof, in de volgorde die op de strip staat aangegeven. Gedurende 21 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. Elke volgende verpakking wordt gestart na een tabletvrij interval van 7 dagen waarin er gewoonlijk een dervingsbloeding optreedt. Die begint gewoonlijk 2-3 dagen na de laatste tablet en kan nog voortduren als de volgende verpakking wordt gestart.

Starten met dit middel

- Geen voorafgaand gebruik (de vorige maand) 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), vaginale ring of transdermale pleister

De vrouw moet Armunia 30 bij voorkeur starten op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die de werkzame bestanddelen bevat) van haar vorige orale combinatiecontraceptivum, maar uiterlijk op de dag na het gebruikelijke tabletvrije interval of het interval met de placebotabletten van haar vorige combinatiecontraceptivum. Als een vaginale ring of een transdermale pleister is gebruikt, moet de vrouw Armunia 30 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 onverschillig welke 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 heeft plaatsgevonden, dan moet een eventuele zwangerschap worden uitgesloten of moet de vrouw haar eerste menstruatie afwachten voor ze met dit middel mag beginnen.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Beleid bij gemiste tabletten

Als de gebruikster **minder dan 12 uur** te laat is met de inname van haar tablet is de contraceptieve betrouwbaarheid niet verminderd. De gebruikster moet de tablet innemen zodra ze eraan denkt en moet de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip innemen.

Als ze een tablet **meer dan 12 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 tablet-inname mag nooit langer dan 7 dagen worden overgeslagen
2. Er zijn 7 dagen van ononderbroken inname van tabletten vereist voor een adequate onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovariumas.

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

- **Week 1**

De gebruikster moet de vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tezelfdertijd neemt. Daarna neemt ze de tabletten 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 de mogelijkheid van een zwangerschap in beschouwing worden genomen. Het risico op een zwangerschap is groter naarmate er meer tabletten vergeten zijn en naarmate dat dichterbij het normale pilvrije interval is gebeurd.

- **Week 2**

De gebruikster moet de vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tezelfdertijd 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.

- **Week 3**

Er is een risico op verminderde betrouwbaarheid gezien het aankomende tabletvrije interval van 7 dagen. 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 in de laatste 7 dagen voor de eerste gemiste tablet. Is dit 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 tezelfdertijd neemt. Daarna neemt ze de tabletten op het gebruikelijke tijdstip in. De volgende blisterverpakking moet worden gestart zodra de huidige blisterverpakking is opgebruikt, d.w.z. er mag niet worden gewacht tussen de verpakkingen. Er zal waarschijnlijk geen dervingsbloeding optreden voor het einde van de tweede strip, maar er kan tussentijds wel vaginaal bloedverlies of een doorbraakbloeding optreden tijdens de inname van deze tabletten.
2. De vrouw kan ook de raad krijgen om de inname van de tabletten van de huidige blisterverpakking stop te zetten. Daarna last ze een pilvrij interval van 7 dagen in waarbij de dagen dat ze de tabletten vergeten heeft, inbegrepen zijn. Daarna begint ze aan de volgende strip.

Als de vrouw tabletten gemist heeft en geen dervingsbloeding vertoont tijdens het eerste normale tabletvrije interval, moet de mogelijkheid van een zwangerschap in beschouwing worden genomen.

Advies in geval van gastro-intestinale stoornissen

In geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bv. braken of diarree) kan de absorptie niet volledig zijn en moeten aanvullende contraceptieve maatregelen worden genomen. Als er braken optreedt binnen 3-4 uur na inname van de tablet, moet zo snel mogelijk een nieuwe (vervangings)tablet worden ingenomen. De nieuwe tablet moet zo mogelijk worden ingenomen binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname van de tablet. Als er meer dan 12 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.

Een dervingsbloeding uitstellen

Om de maandstonden uit te stellen moet de vrouw verdergaan met een andere blisterverpakking van Armunia 30 zonder tabletvrij interval. De verlenging kan worden voortgezet zolang gewenst tot het einde van de tweede verpakking. Tijdens de verlenging kan de vrouw een doorbraakbloeding of spotting vertonen. De regelmatige inname van Armunia 30 wordt dan hervat na het gebruikelijke tabletvrije interval van 7 dagen.

Om haar maandstonden te verschuiven naar een andere dag van de week dan de vrouw gewoon is met haar huidige schema, kan ze de raad krijgen om het volgende tabletvrije interval in te korten met zoveel dagen als ze wil. Hoe korter het interval, hoe groter de kans dat er geen doorbraakbloeding zal zijn en hoe groter de kans op een doorbraakbloeding en vaginaal bloedverlies tijdens de volgende strip (net zoals bij het uitstellen van de dervingsbloeding).

Pediatische patiënten

Armunia 30 is alleen geïndiceerd na de eerste menstruatie. Op basis van epidemiologische gegevens die werden verzameld van meer dan 2.000 adolescente vrouwen jonger dan 18 jaar oud, zijn er geen gegevens die erop wijzen dat de veiligheid en werkzaamheid bij deze jonge leeftijdsgroep verschillen van deze die bekend zijn voor vrouwen die ouder zijn dan 18 jaar.

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.

- (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)
- (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 (anticardiolineantistoffen, 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 genormaliseerd zijn
- Ernstige nierinsufficiëntie of acute nierinsufficiëntie
- Levertumor of voorgeschiedenis daarvan (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 stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- 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

- Als de vrouw een van de onderstaande aandoeningen of risicofactoren vertoont, moet de geschiktheid van Armunia 30 met de vrouw worden besproken.
- In geval van 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 Armunia 30 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 Armunia 30 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 Armunia 30 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.**

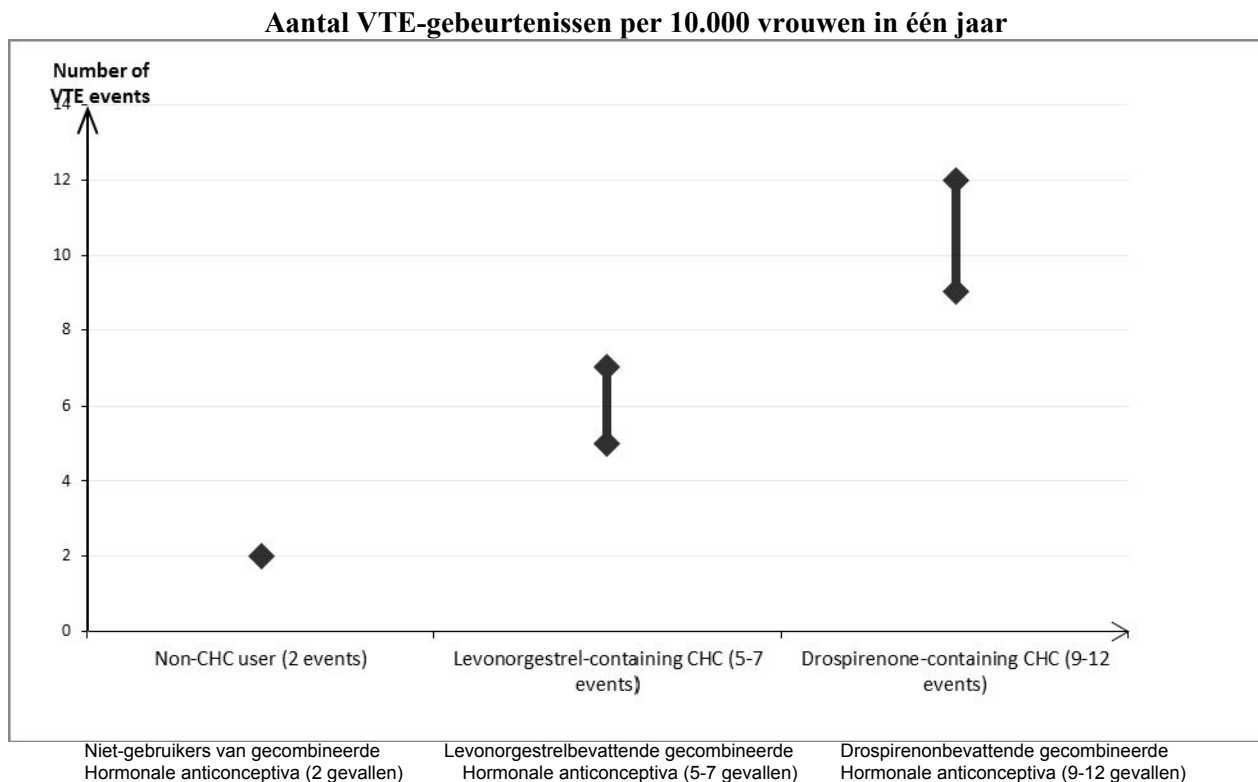
Ongeveer 2 op de 10.000 vrouwen die geen CHA gebruiken en niet zwanger zijn, zullen een VTE ontwikkelen over een periode van één jaar. Bij een gegeven vrouw kan het risico echter veel hoger zijn afhankelijk van de onderliggende risicofactoren (zie verder).

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 6

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.

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.



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.

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).

Armunia 30 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	Toelichting
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	In die situaties is het raadzaam om het gebruik van de

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

operatie, operatie van de benen of het bekken, neurochirurgie of ernstig trauma	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.
Nota: tijdelijke immobilisatie zoals een vliegreis > 4 uur kan ook een risicofactor zijn voor VTE, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	Er moet een antitrombotische behandeling worden overwogen als Armunia 30 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	Vooraf 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). Armunia 30 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	Vooral 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. Vooral 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 coördinatioestoornissen;
- 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 COA 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 nu orale COA gebruiken. Het extra risico verdwijnt geleidelijk over een periode van 10 jaar na het beëindigen van het orale COA. Aangezien borstkanker bij vrouwen jonger dan 40 jaar zelden voorkomt, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij huidige of vroegere gebruiksters van een oraal COA klein ten opzichte van het totale borstkankerrisico. Deze studies tonen geen oorzakelijk verband aan. Het waargenomen verhoogde risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van het feit dat borstkanker bij gebruiksters van een oraal COA vroeger gediagnosticeerd wordt, van de biologische effecten van orale COA of van een combinatie van beide. Borstkankers die gediagnosticeerd werden bij vrouwen die ooit een oraal COA hebben gebruikt, zijn klinisch minder vergevorderd dan kankers gediagnosticeerd bij andere vrouwen.

Bij gebruiksters van een oraal COA 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 COA moet men bij de differentiële diagnose aan een levertumor denken.

Bij gebruik van hoger gedoseerde orale COA (50 µg ethinyloestradiol) vermindert het risico op endometrium- en ovariumkanker. Of dat ook zo is met lager gedoseerde orale COA moet nog worden bevestigd.

Andere aandoeningen

De progestageencomponent in Armunia 30 is een aldosteronantagonist met kaliumsparende eigenschappen. In de meeste gevallen is geen stijging van de kaliumspiegel te verwachten. In een klinische studie stegen de serumkaliumspiegels bij sommige patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie en concomitant gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen echter licht, maar niet significant tijdens inname van drospirenon. Daarom wordt aanbevolen het serumkalium tijdens de eerste behandelingscyclus te controleren bij patiënten met nierinsufficiëntie en een pretherapeutisch serumkalium hoog binnen de normale waarden, vooral bij 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 COA.

Hoewel een geringe verhoging van de bloeddruk gerapporteerd is bij veel vrouwen die orale COA gebruiken, is er zelden sprake van een klinisch relevante bloeddrukstijging. Alleen in deze zeldzame

gevallen is het verantwoord onmiddellijk de orale COA te stoppen. Indien een gebruikster van een oraal COA met vooraf bestaande hypertensie blijvend verhoogde bloeddrukwaarden heeft of als de significant verhoogde bloeddruk niet reageert op antihypertensieve behandeling, moeten de orale COA worden stopgezet. Men kan eventueel besluiten opnieuw met een oraal COA te beginnen indien de bloeddrukwaarden met een antihypertensieve behandeling normaliseren.

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

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

Acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kunnen nopen tot een stopzetting van het gebruik van orale COA 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 COA worden stopgezet.

Hoewel orale COA 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 orale COA gebruiken (met < 0,05 mg ethinyloestradiol). Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden gevolgd, vooral tijdens de eerste maanden inname van het orale COA.

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

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 COA.

Dit geneesmiddel bevat 62 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, lappactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie die een lactose-vrij dieet volgen, moeten rekening houden met deze hoeveelheid.

Klinisch onderzoek/raadpleging

Voor het starten of hervatten van Armunia 30 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 Armunia 30 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 bijsluiters 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 doeltreffendheid van orale COA kan verminderen in geval van bv. gemiste tabletten (zie rubriek 4.2), gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2) of concomitante medicatie (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

Bij alle orale COA kan onregelmatig bloedverlies (tussentijds vaginaal bloedverlies of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden. Daarom is een 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 kan de dervingsbloeding achterwege blijven tijdens het pilvrije interval. Als de vrouw het orale COA heeft ingenomen volgens de aanwijzingen van rubriek 4.2 is een zwangerschap onwaarschijnlijk. Als het orale COA 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 COA verder mag worden gebruikt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

- Effecten van andere geneesmiddelen op Armunia 30

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 medicatie 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 tabletten in de verpakking van het gecombineerd oraal anticonceptivum op zijn, dient direct na de voorgaande verpakking met de volgende verpakking van het gecombineerd oraal anticonceptivum te worden begonnen zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

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 contraceptiva verminderen (enzymremmers):

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers blijft ongekend.

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inhibitoren kan de plasmaconcentraties van oestrogeen of van progestine of van beide verhogen.

In een meervoudige dosis-studie met een combinatie van drospirenon (3 mg/dag) / ethinyloestradiol (0,02 mg/dag) verhoogde coadministratie van de sterke CYP3A4-inhibitor ketoconazole gedurende 10 dagen het AUC(0-24u) van drospirenon en ethinyloestradiol met 2,7 maal en 1,4 maal, respectievelijk.

Er werd getoond dat etoricoxib-doses van 60 tot 120 mg/dag de plasmaconcentraties van ethinyloestradiol 1,4 tot 1,6 maal verhoogden als ze gelijktijdig werden ingenomen met een hormonaal combinatieanticonceptivum dat 0,035 mg ethinyloestradiol bevat.

- Effecten van Armunia 30 op andere geneesmiddelen

Gecombineerde orale contraceptiva 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 een dosering van 3 mg met het cytochroom P450-gemedieerde metabolisme van andere werkzame bestanddelen onwaarschijnlijk.

Klinische gegevens suggereren dat ethinyloestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt, wat leidt tot een zwakke (bv. theofylline) of matige (bv. tizanidine) stijging in hun plasmaconcentratie.

- 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 Armunia 30 met aldosteronantagonisten of kaliumsparende diuretica is evenwel niet onderzocht. In dit geval moet het serumkalium worden gecontroleerd tijdens de eerste behandelingscyclus. Zie ook rubriek 4.4.

Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis C-virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritovanir 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 Armunia 30 overstappen op een alternatieve methode van anticonceptie (bv. progestageen-alleen anticonceptie of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen begint. Armunia 30 kan weer gestart worden 2 weken na het afronden van de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen.

- 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. Drospirenon veroorzaakt een stijging van de plasmarenineactiviteit en het plasma-aldosteron door zijn lichte antimineralecorticoïde werking.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Armunia 30 is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Als er een zwangerschap optreedt tijdens gebruik van Armunia 30, moet het preparaat onmiddellijk worden stopgezet. Uitgebreide epidemiologische studies hebben geen verhoogd risico van aangeboren afwijkingen aangetoond bij kinderen van vrouwen die orale COA innamen voor de zwangerschap, en evenmin werden teratogene effecten waargenomen als per ongeluk orale COA werden ingenomen tijdens de zwangerschap.

In dieronderzoeken werden bijwerkingen tijdens de zwangerschap en de borstvoeding waargenomen (zie rubriek 5.3). Op grond van deze diergegevens kunnen bijwerkingen als gevolg van de hormonale werking van de werkzame bestanddelen niet worden uitgesloten. De algemene ervaring met orale COA 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 Armunia 30 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 Armunia 30 moet rekening worden gehouden met het hogere risico op VTE tijdens de postpartale periode (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

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

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

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er zijn geen effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken waargenomen bij vrouwen die orale COA gebruikten.

4.8 Bijwerkingen

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

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd bij gebruik van Armunia 30:

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen			
	Vaak ≥ 1/100 tot <1/10	Soms ≥ 1/1,000 tot < 1/100	Zelden ≥ 1/10,000 tot <1/1.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid Astma	Verergering van symptomen van erfelijke en verworven angio-oedeem
Psychische stoornissen	Depressieve stemming	Verhoogd libido Afgenomen libido		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn			
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Hyperacusis	
Bloedvataandoeningen	Migraine	Hypertensie Hypotensie	Veneuze trombo-embolie	

			(VTE), arteriële trombo-embolie (ATE)	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Braken Diarree		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne Eczeem Pruritus Alopecia	Erythema nodosum Erythema multiforme	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Menstruatiestoornissen Intermenstruele bloeding Pijn in de borsten Gevoelige borsten Vaginale afscheiding Vulvovaginale candidiase	Vergroting van de borsten Vaginale infectie	Afscheiding uit de borsten	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vocht vasthouden Gewichtstoename Gewichtsafname		

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 zijn gerapporteerd bij vrouwen die orale COA gebruikten en 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 orale COA niet doorslaggevend is: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, baarmoedermyoom, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom, cholestatische icterus;
- Melasma;
- Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen nopen tot een stopzetting van het gebruik van orale COA tot de merkers van de leverfunctie weer genormaliseerd zijn.
- 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 orale COA 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er is nog geen ervaring met overdosering van Armunia 30. Op grond van de algemene ervaring met orale combinatieanticonceptiva kunnen in dat geval de volgende symptomen optreden: 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: progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties.
ATC-code: G03AA12

Pearlindex voor falen van de methode: 0,09 (bovenste tweezijdige 95% betrouwbaarheidslimiet: 0,32).
Totale pearlindex (falen van de methode + falen van de patiënte): 0,57 (bovenste tweezijdige 95% betrouwbaarheidslimiet: 0,90).

Het contraceptieve effect van Armunia 30 is gebaseerd op een interactie van verschillende factoren. De belangrijkste zijn remming van de ovulatie en veranderingen van het endometrium.

Armunia 30 is een gecombineerd oraal anticonceptivum met ethinyloestradiol en het progestageen drospirenon. In een therapeutische dosering heeft drospirenon ook anti-androgene en licht antimineralecorticoïde eigenschappen. Het heeft geen estrogene, glucocorticoïde en antiglucocorticoïde activiteit. Daardoor heeft drospirenon een farmacologisch profiel dat sterk lijkt op dat van het natuurlijke hormoon progesteron.

Er zijn aanwijzingen uit klinische studies dat de lichte antimineralecorticoïde eigenschappen van ethinyloestradiol/drospirenon resulteren in een licht antimineralecorticoïd effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Drospirenon

Absorptie

Per os toegediend drospirenon wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd. De maximumconcentraties van de werkzame stof in serum van ongeveer 38 ng/ml worden bereikt ongeveer 1-2 uur na één inname. De biologische beschikbaarheid is 76 tot 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 aan serumalbumine en bindt niet aan sex hormone binding globulin (SHBG) of corticoid binding globulin (CBG). Slecht 3 - 5 % van de totale serumconcentratie van het werkzame bestanddeel is aanwezig als vrij steroïd. De door ethinyloestradiol veroorzaakte stijging van SHBG oefent geen invloed uit op de serum-eiwitbinding 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 openen van de lactonring, en 4,5-dihydrodrospirenon-3-sulfaat, gevormd door reductie en daaropvolgende sulfatatie. Drospirenon is ook onderhevig aan oxidatieve metabolisatie, 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 het 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 excretieverhouding van ongeveer 1,2 tot 1,4. De halfwaardetijd van de excretie van de metabolieten in de urine en de feces is ongeveer 40 uur.

Evenwichtstoestand

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

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

In studie met een eenmalige dosis daalde de orale klaring (CL/F) met ongeveer 50% bij vrijwilligsters met matige leverinsufficiëntie in vergelijking met vrijwilligsters met een normale leverfunctie. De waargenomen daling van de drospirenonklaring bij vrijwilligsters met matige leverinsufficiëntie resulteerde niet in een duidelijk verschil qua serumkaliumconcentraties. Zelfs in geval van diabetes en concomitante behandeling

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

Etnische groepen

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

Ethinyloestradiol

Absorptie

Ethinyloestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd na inname. Na toediening van 30 µg worden de piekplasmaconcentraties van 100 pg/ml worden bereikt binnen 1-2 uur na inname. Ethinyloestradiol ondergaat een uitgebreid eerstestapassage-effect, dat sterk verschilt van persoon tot persoon. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 45%.

Distributie

Ethinyloestradiol heeft een ogenschijnlijk distributievolume van 5 l/kg en bindt voor ongeveer 98% aan plasmaeiwitten. Ethinyloestradiol induceert de synthese van SHBG en CBG in de lever. Tijdens behandeling met 30 µg ethinyloestradiol stijgt de plasmaconcentratie van SHBG van 70 tot ongeveer 350 nmol/l. Ethinyloestradiol gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk (0,02% van de dosis).

Biotransformatie

Ethinyloestradiol ondergaat een belangrijk first-pass metabolisme in de darm en in de lever. Ethinyloestradiol wordt vooral gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering, maar er worden allerhande gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd, en die zijn aanwezig als vrije metabolieten of als conjugaten met glucuroniden en sulfaten. De metabole klaring van ethinyloestradiol is ongeveer 5 ml/min/kg.

In vitro is ethinyloestradiol een reversibele inhibitor van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2, evenals een mechanisme-gebaseerde inhibitor van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

Eliminatie

Ethinyloestradiol wordt niet in significante mate geëxcreteerd in onveranderde vorm. De metabolieten van ethinyloestradiol worden geëxcreteerd in een urine-galverhouding van 4:6. De halfwaardetijd van de excretie van metabolieten is ongeveer 1 dag. De eliminatiehalfwaardetijd is 20 uur.

Evenwichtstoestand

De evenwichtstoestand wordt bereikt tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus en de serumspiegels van ethinyloestradiol accumuleren met een factor 1,4 tot 2,1.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren bleven de effecten van drospirenon en ethinyloestradiol beperkt tot de effecten die samenhangen met de erkende farmacologische werking. In studies van de reproductietoxiciteit werden embryotoxische en foetotoxische effecten bij dieren vastgesteld, die als speciesspecifiek worden beschouwd. Bij een blootstelling hoger dan de blootstelling bij gebruiksters van ethinyloestradiol/drospirenon werden effecten op de seksuele differentiatie waargenomen bij rattenfoetussen, maar niet bij apen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Lactosemonohydraat
Maiszetmeel
Vooraf gegelatiniseerd zetmeel (mais)
Crospovidon
Povidon
Polysorbaat 80
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol gedeeltelijk gehydrolyseerd
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk
Geel ijzeroxide (E172)

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

Blisterverpakkingen van aluminiumdoordrukfolie en PVC/PVDC-film.

Verpakkingsgrootten:

1 x 21 filmomhulde tabletten
2 x 21 filmomhulde tabletten
3 x 21 filmomhulde tabletten
6 x 21 filmomhulde tabletten
13 x 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

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

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

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

BE399883

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2011

Datum van laatste verlenging: 16 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2024

Goedkeuringsdatum: 02/2025