

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dorintheramex 0,03 mg/3 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 0,03 mg ethinylestradiol en 3 mg drospirenon  
Hulpstof met bekend effect:  
Lactosemonohydraat 62 mg

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 Dorintheramex voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de individuele huidige risicofactoren van de vrouw, vooral die voor veneuze trombo-embolie (VTE), en moet het risico van VTE bij Dorintheramex worden vergeleken met dat van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) (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 met 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).

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

De vrouw moet Dorintheramex 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 orale combinatiecontraceptivum. Als een vaginale ring of een transdermale pleister is gebruikt, moet de vrouw Dorintheramex bij voorkeur starten op de dag van verwijdering, maar uiterlijk wanneer de volgende ring of pleister zou moeten worden geplaatst.

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

De vrouw kan op elk willekeurige dag overschakelen van de pil die uitsluitend 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 wordt 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 het advies 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 het advies 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 voordat ze met dit middel mag beginnen.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

### **Aanpak 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 ze 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. De aanpak bij gemiste tabletten kan worden gebaseerd op de volgende twee basisregels:

1. De tabletten mogen 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-ovarium-as.

Daardoor kan in de dagelijkse praktijk het volgende advies worden gegeven:

- **Week 1**

De gebruikster moet de vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tegelijk moet innemen. Daarna neemt ze de tabletten op het gebruikelijke tijdstip in. Daarnaast moet ze gedurende de volgende 7 dagen een barrièremethode zoals een condoom gebruiken. Als er gemeenschap heeft plaatsgevonden tijdens de vorige 7 dagen, moet met de mogelijkheid van een zwangerschap rekening worden gehouden. Het risico op een zwangerschap is hoger 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 tegelijk moet innemen. 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 het advies krijgen om gedurende 7 dagen extra voorzorgsmaatregelen te nemen.

- **Week 3**

Er bestaat een risico op verminderde betrouwbaarheid op grond van het naderende 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 mits de vrouw alle tabletten correct heeft ingenomen in de laatste 7 dagen voor de eerste gemiste tablet. Als dit niet het geval is dan dient ze de eerste van de twee onderstaande mogelijkheden te volgen en daarnaast nog extra voorzorgsmaatregelen 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 tegelijk moet innemen. Daarna neemt ze de tabletten op het gebruikelijke tijdstip in. Met 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 het advies krijgen om met de inname van de tabletten van de huidige blisterverpakking te stoppen. Daarna neemt ze een tabletvrij interval van 7 dagen in acht, met inbegrip van de dagen waarop ze de tabletten vergeten heeft. Daarna begint ze aan de volgende strip.

Als de vrouw tabletten gemist heeft en geen dervingsbloeding krijgt tijdens het eerste normale tabletvrije interval, moet met de mogelijkheid van een zwangerschap rekening worden gehouden.

### **Advies in geval van gastro-intestinale stoornissen**

In geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bv. braken of diarree) kan de absorptie onvolledig 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 binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname van de tablet worden ingenomen. Als er meer dan 12 uur zijn verstreken, is het advies betreffende gemiste tabletten dat wordt gegeven in rubriek 4.2 "Aanpak bij gemiste tabletten" van toepassing. Als de vrouw haar normale innameschema 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 doorgaan met een andere blisterverpakking van Dorintheramex 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 krijgen. De regelmatige inname van Dorintheramex 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 gewend is met haar huidige schema, kan ze het advies 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).

### ***Bijkomende informatie over speciale patiëntengroepen***

#### *Ouderen*

Dorintheramex is niet geïndiceerd voor gebruik na de menopauze.

#### *Patiënten met leverfunctiestoornis*

Dorintheramex is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leverziektes. Zie ook rubrieken 4.3 en 5.2.

#### *Patiënten met nierfunctiestoornis*

Dorintheramex is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige nierfunctiestoornis of acuut nierfalen. Zie ook rubrieken 4.3 en 5.2.

#### *Pediatrische patiënten*

Dorintheramex is enkel geïndiceerd na de menarche. Gebaseerd op epidemiologisch onderzoek verzameld bij meer dan 2000 adolescente vrouwen jonger dan 18 jaar, zijn er geen gegevens die aantonen dat de veiligheid en doeltreffendheid in deze jonge leeftijdsgroep verschilt met hetgeen gekend is bij vrouwen ouder dan 18 jaar.

### **Wijze van toediening:**

Oraal gebruik.

### 4.3 Contra-indicaties

Hormonale combinatieanticonceptiva mogen bij onderstaande aandoeningen niet worden gebruikt. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens gebruik van orale combinatieanticonceptiva moet de inname van het product onmiddellijk worden stopgezet.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
  - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij gebruik van anticoagulantia) of voorgeschiedenis daarvan (bv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [LE])
  - Bekende erfelijke of verworven vatbaarheid voor veneuze trombo-embolie, zoals APC-weerstand, (inclusief factor V Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
  - Een grote operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
  - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meervoudige risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
  - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, voorgeschiedenis van arteriële trombo-embolie (bv. myocardinfarct) of prodromale toestand (bv. angina pectoris)
  - Cerebrovasculaire aandoening – recente beroerte, voorgeschiedenis van beroerte of prodromale toestand (bv. transiënte ischemische aanval, TIA)
  - Bekende erfelijke of verworven vatbaarheid voor arteriële trombo-embolie, zoals hyperhomocysteinemie en antifosfolipide-antilichamen (anticardioline-antilichamen, lupus anticoagulans).
  - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen.
  - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie door meervoudige risicofactoren (zie rubriek 4.4) of de aanwezigheid van één ernstige risicofactor zoals:
    - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
    - ernstige hypertensie
    - Ernstige dyslipoproteïnemie
- Ernstige leverziekte of voorgeschiedenis daarvan zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Ernstige nierinsufficiëntie of acute nierinsufficiëntie
- Dorintheramex 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).
- Levertumor of voorgeschiedenis daarvan (goedaardig of kwaadaardig)
- Bekende of vermoede kanker die beïnvloed wordt door geslachtshormonen (bv. van de geslachtsorganen of de borsten)
- Vaginale bloeding met onbekende oorzaak
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Waarschuwingen

- Als een van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig is, moet de geschiktheid van Dorintheramex met de vrouw besproken worden.
- Bij verergering, of eerste optreden van een van deze aandoeningen of risicofactoren moet de vrouw het advies krijgen om eerst contact op te nemen met haar arts om te bepalen of het gebruik van Dorintheramex stopgezet moet worden.
- In geval van vermoede of bevestigde VTE of ATE moet het gebruik van het CHC worden stopgezet. Als een antistollingstherapie wordt gestart, moet een geschikte, alternatieve contraceptie worden gestart wegens de teratogeniciteit van de anticoagulantia (coumarines).
- Circulatiestoornissen

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

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

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

Naar schatting<sup>1</sup> zouden van de 10.000 vrouwen die een CHC met drospirenon gebruiken, tussen 9 en 12 vrouwen binnen een jaar een VTE krijgen; dit staat in vergelijking tot 6<sup>2</sup> vrouwen die een levonorgestrelhoudend CHC gebruiken.

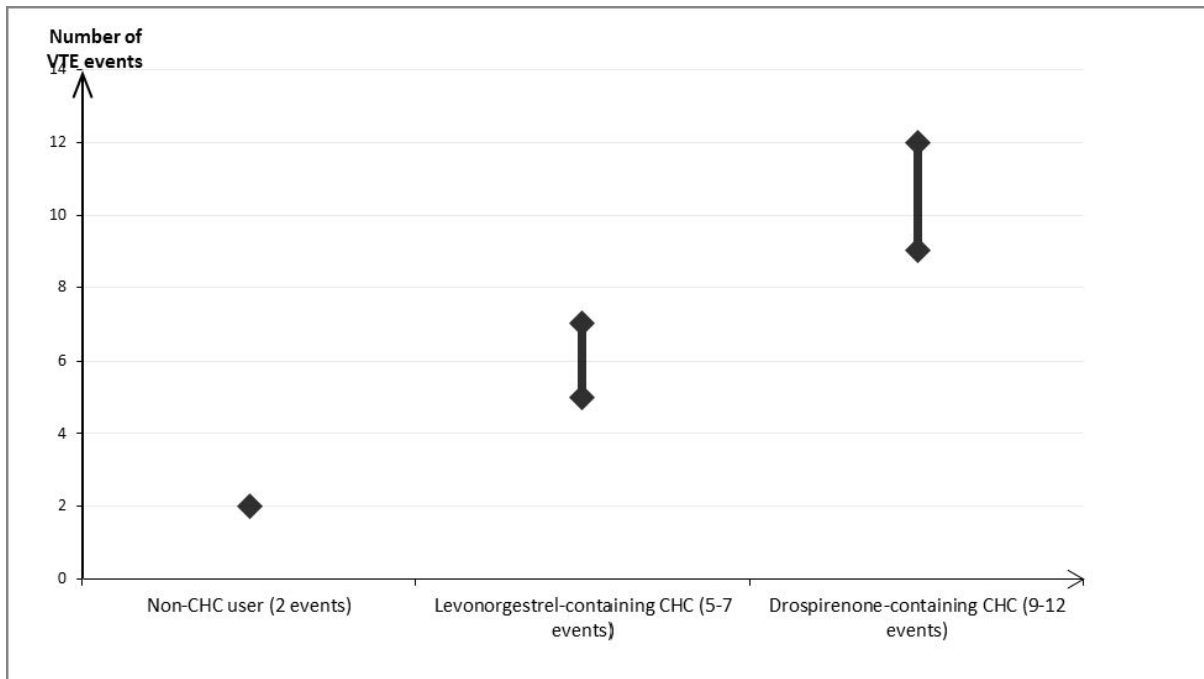
<sup>1</sup> Deze incidentie werden geschat uit de totaliteit aan epidemiologische onderzoeksgegevens, met gebruik van het relatieve risico voor de verschillende producten vergeleken met levonorgestrelhoudende CHC's.

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

In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar lager dan het verwachte aantal tijdens de zwangerschap of in de postpartumperiode.

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

#### Aantal VTE voorvallen per 10.000 vrouwen in één jaar



In zeer zeldzame gevallen is bij gebruiksters van hormonale contraceptiva melding gemaakt van trombose in andere bloedvaten, bv. aders en slagaders van de lever, het mesenterium, de nieren en de retina.

#### Risicofactoren voor VTE

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

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

#### Tabel: Risicofactoren voor VTE

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

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

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

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

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

Symptomen van diepe veneuze trombose (DVT) kunnen omvatten:

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

Symptomen van longembolie (LE) kunnen omvatten:

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

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

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

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

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

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

### **Risicofactoren voor ATE**

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

**Tabel: Risicofactoren voor ATE**

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

## Symptomen van ATE

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

Symptomen van een cerebrovasculair accident kunnen zijn:

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

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

Symptomen van myocardinfarct (MI) kunnen omvatten:

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

## Tumoren

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

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 combinatiecontraceptiva gebruiken. Het extra risico verdwijnt geleidelijk over een periode van 10 jaar na het stopzetten van het orale combinatiecontraceptivum. Aangezien borstkanker bij vrouwen jonger dan 40 jaar zelden voorkomt, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij huidige of vroegere gebruiksters van een oraal combinatiecontraceptivum klein ten opzichte van het totale borstkankerrisico. Deze studies tonen geen oorzakelijk verband aan. Het

waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van het feit dat borstkanker bij gebruiksters van een oraal combinatiecontraceptivum vroeger gediagnosticeerd wordt, van de biologische effecten van orale combinatiecontraceptiva of van een combinatie van beide. Borstkankers die gediagnosticeerd werden bij vrouwen die ooit een oraal combinatiecontraceptivum hebben gebruikt, zijn klinisch minder gevorderd dan kankers gediagnosticeerd bij andere vrouwen.

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

Bij gebruik van hoger gedoseerde gecombineerde orale anticonceptiva (50 µg ethinylestradiol) vermindert het risico op endometrium- en ovariumkanker. Of dat ook geldt voor lager gedoseerde gecombineerde orale anticonceptiva moet nog worden bevestigd.

### **Andere aandoeningen**

De progestin component in Dorintheramex 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 voorgeschiedenis daarvan kunnen een hoger risico hebben op pancreatitis tijdens gebruik van orale combinatiecontraceptiva.

Hoewel een geringe verhoging van de bloeddruk gemeld is bij veel vrouwen die orale combinatiecontraceptiva gebruiken, is er zelden sprake van een klinisch relevante stijging. Alleen in deze zeldzame gevallen is het gerechtvaardigd de orale combinatiecontraceptiva onmiddellijk te staken. Indien een gebruikster van een oraal combinatiecontraceptivum met vooraf bestaande hypertensie blijvend verhoogde bloeddrukwaarden heeft of als de significant verhoogde bloeddruk niet reageert op antihypertensieve behandeling, moeten de orale combinatiecontraceptiva worden gestaakt. Men kan zo nodig besluiten opnieuw met een oraal combinatiecontraceptivum te starten indien de bloeddrukwaarden normaliseren met een antihypertensieve behandeling.

De volgende aandoeningen kunnen optreden of verslechteren tijdens de zwangerschap en bij gebruik van orale combinatiecontraceptiva, maar de aanwijzingen van een verband met het gebruik van orale combinatiecontraceptiva 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 gehoordaling.

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

Acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kunnen stopzetting van het gebruik van orale combinatiecontraceptiva noodzakelijk maken totdat 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 geslachtssteroiden is opgetreden, moet het orale combinatiecontraceptivum worden gestaakt.

Hoewel orale combinatiecontraceptiva een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en de glucosetolerantie, zijn er geen aanwijzingen dat het therapeutische schema moet worden aangepast voor diabetespatiënten die laag gedoseerde orale combinatiecontraceptiva gebruiken (met < 0,05 mg ethinylestradiol). Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden gemonitord, vooral gedurende de eerste maanden van inname van het orale combinatiecontraceptivum.

Verergering van epilepsie, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa is gemeld tijdens het gebruik van orale combinatiecontraceptiva.

Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

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

### **Klinisch onderzoek/consultatie**

Voordat Dorintheramex wordt gestart of hervat, is een volledig klinisch onderzoek (met inbegrip van familiale anamnese) vereist en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet gemeten worden en er moet klinisch onderzoek plaatsvinden, waarbij rekening moet worden gehouden met de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de aandacht van de vrouw te vestigen op de informatie over veneuze en arteriële trombose, inclusief het risico van Dorintheramex vergeleken met andere CHC's, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en maatregelen ingeval van een vermoede trombose.

De vrouw moet de aanwijzing krijgen de bijsluiter zorgvuldig te lezen en de adviezen op te volgen. De frequentie en de aard van de onderzoeken moet gebaseerd worden op de gangbare praktijkrichtlijnen en dienen aan elke vrouw afzonderlijk te worden aangepast.

Vrouwen moeten erop gewezen worden dat hormonale contraceptiva geen bescherming bieden tegen hiv-infectie (aids) of tegen andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

### **Verminderde doeltreffendheid**

De doeltreffendheid van orale combinatiecontraceptiva kan verminderen wanneer bv. tabletten worden overgeslagen (zie rubriek 4.2), in geval van gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2) of concomitante medicatie (zie rubriek 4.5).

### **Verminderde cycluscontrole**

Bij alle orale combinatiecontraceptiva kan onregelmatig bloedverlies (tussentijds vaginaal bloedverlies of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden. Daarom is een evaluatie 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 getroffen om kwaadaardigheid of zwangerschap uit te sluiten. Deze kunnen een curettage omvatten.

Bij sommige vrouwen kan de dervingsbloeding achterwege blijven tijdens het tabletvrije interval. Als de vrouw het orale combinatiecontraceptivum heeft ingenomen volgens de aanwijzingen van rubriek 4.2 is een zwangerschap onwaarschijnlijk. Als het orale combinatiecontraceptivum echter niet volgens deze aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven dervingsbloeding of als de dervingsbloeding twee keer uitblijft, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat het orale combinatiecontraceptivum mag worden voortgezet.

Dit geneesmiddel bevat 62 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### **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 Dorintheramex

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

##### *Behandeling*

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

##### *Kortetermijnbehandeling*

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

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

##### *Langetermijnbehandeling*

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

In de literatuur worden de navolgende interacties gemeld.

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

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

*Stoffen met variabele effecten op de klaring van orale combinatiecontraceptiva:*

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

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

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

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

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

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

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

- Effecten van Dorintheramex op andere geneesmiddelen

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

Op basis van in-vivo-interactiestudies bij vrijwilligsters die omeprazol, simvastatine en midazolam als merkersubstraat gebruikten, is een klinisch relevante interactie van drospirenon, in een dosering van 3 mg, met het door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van andere werkzame stoffen onwaarschijnlijk.

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

- Pharmacodynamische 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 Dorintheramex op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiemiddelen wordt gestart. Dorintheramex kan 2 weken na afloop van de behandeling met de combinatiemiddelen worden hervat.

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

Andere vormen van interacties

- 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, bv. corticosteroidbindende globuline en lipiden-/lipoproteïnefracties, 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 antimineralocorticoïde werking.

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

### **Zwangerschap**

Dorintheramex is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

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

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

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

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

## **Borstvoeding**

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

## **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 bedienen waargenomen bij vrouwen die orale combinatiecontraceptiva gebruikten.

## **4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij gebruik van Dorintheramex:

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen			
	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
	≥ 1/100 tot <1/10	≥1/1.000 tot <1/100	≥1/10.000 tot <1/1.000	
<b>Immuunsysteem aandoeningen</b>			Overgevoeligheid Astma	Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
<b>Psychische stoornissen</b>	Depressieve stemming	Verhoogd libido, Verlaagd libido		
<b>Zenuwstelsel aandoeningen</b>	Hoofdpijn			
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>			Hypoacusis	
<b>Bloedvat aandoeningen</b>	Migraine	Hypertensie Hypotensie	Arteriële thrombo-embolie (ATE) Veneuze trombo-embolie (VTE)	
<b>Maagdarmstelsel aandoeningen</b>	Misselijkheid	Braken Diarree		
<b>Huid- en onderhuid aandoeningen</b>		Acne Eczeem Pruritus Alopecie	Erythema nodosum Erythema multiforme	
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Menstruatiestoornissen, tussentijdse bloedingen, pijn in de borsten, gevoelige borsten Vaginale candidiasis Vaginale afscheiding	Borstvergroting Vaginale infectie	Afscheiding uit de borsten	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen</b>		Vochtretentie Gewichtstoename, Gewichtsverlies		

## Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

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

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva gebruikten en deze worden besproken in rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:

- Veneuze trombo-embolie;
- Arteriële trombo-embolie;
- Hypertensie;
- Levertumoren;
- Optreden of verslechtering van aandoeningen waarbij een verband met het gebruik van orale combinatiecontraceptiva niet doorslaggevend is: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, migraine, baarmoedermycoom, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom, cholestatische icterus;
- Chloasma;
- Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen nopen tot een stopzetting van het gebruik van orale combinatiecontraceptiva totdat de merkers van de leverfunctie weer genormaliseerd zijn.

De frequentie van borstkanker is iets hoger bij vrouwen die orale combinatiecontraceptiva gebruiken. Omdat borstkanker zeldzaam is bij vrouwen jonger dan 40 jaar is het hogere aantal gevallen klein in vergelijking met het totale risico op borstkanker. Het oorzakelijke verband met het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva is niet bekend. Zie rubriek 4.3 en 4.4 voor meer informatie.

### *Interacties*

Doorbraakbloeding en/of mislukken van de anticonceptie kunnen te wijten zijn aan interacties tussen andere geneesmiddelen (enzyminductoren) en orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie – Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Overdosering**

Er is nog geen ervaring met overdosering van Dorintheramex. Gezien de algemene ervaring met orale combinatieanticonceptiva kunnen in dat geval de volgende symptomen optreden: nausea, braken en dervingsbloeding. Een dervingsbloeding kan zelfs optreden bij meisjes voor de menarche als ze het geneesmiddel per vergissing innemen. Er zijn geen antidota en de verdere behandeling moet symptomatisch zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

ATC-code: G03AA12

Pearl-index voor falen van de methode: 0,09 (bovenste tweezijdige 95% betrouwbaarheidslimiet: 0,32).

Totale Pearl-index (falen van de methode + falen van de patiënte): 0,57 (bovenste tweezijdige 95% betrouwbaarheidslimiet: 0,90).

Het contraceptieve effect van Dorintheramex is gebaseerd op de interactie van diverse factoren. De belangrijkste zijn remming van de ovulatie en veranderingen van het endometrium.

Dorintheramex is een gecombineerd oraal anticonceptivum met ethinylestradiol 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 Dorintheramex 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). Slechts 3 - 5 % van de totale serumconcentratie van het werkzame bestanddeel is aanwezig als vrij steroïd. De door ethinylestradiol veroorzaakte stijging van SHBG oefent geen invloed uit op de serumeiwitbinding van drospirenon. Het gemiddelde ogenschijnlijke distributievolume van drospirenon is  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

#### Biotransformatie

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

Drospirenon wordt ook door oxidatief metabolisme gekatalyseerd door CYP3A4.

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

#### Eliminatie

De metabole klaring van drospirenon in 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 na ongeveer 8 dagen behandeling maximale serumconcentraties van drospirenon in evenwichtstoestand van ongeveer 70 ng/ml bereikt. De drospirenon serumspiegels accumuleerden met ongeveer factor 3 als gevolg van de verhouding van de terminale halfwaardetijd en het toedieningsinterval.

### Speciale populaties

#### *Effect van 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.

#### *Effect van leverinsufficiëntie*

In een studie met een eenmalige dosis daalde de orale klaring (CL/F) met ongeveer 50% bij vrijwilligsters met matige leverinsufficiëntie ten opzichte van vrijwilligsters met een normale leverfunctie. De waargenomen daling van de drospirenonklaring bij vrijwilligsters met matige leverinsufficiëntie resulteerde niet in een duidelijk verschil in serumkaliumconcentraties. Zelfs bij 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 het normale bereik waargenomen. Daaruit kan worden geconcludeerd 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 ethinylestradiol waargenomen tussen Japanse en blanke vrouwen.

## **Ethinylestradiol**

### Absorptie

Ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd na orale inname. Na toediening van 30 µg worden piekplasmaconcentraties van 100 pg/ml bereikt 1-2 uur na inname. Ethinylestradiol ondergaat een uitgebreid first-pass effect, dat grote interindividuele variatie toont. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 45 %.

### Distributie

Ethinylestradiol heeft een schijnbaar distributievolume van 5 l/kg en is voor ongeveer 98 % gebonden aan plasmaproteïnen. Ethinylestradiol induceert de leversynthese van SHBG en CBG. Tijdens behandeling met 30 µg ethinylestradiol stijgt de plasmaconcentratie van SHBG van 70 tot ongeveer 350 nmol/l.

Ethinylestradiol wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk (0,02 % van de dosis).

### Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat een significant eerste passage metabolisme in de darmen en de lever. Ethinylestradiol wordt primair gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, waarbij verscheidene gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd worden, die aanwezig zijn als vrije metabolieten en als glucuronide- en sulfaatconjugaten. De metabole klaring van ethinylestradiol is ongeveer 5 ml/min/kg.

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

### Eliminatie

Ethinylestradiol wordt niet in significante mate in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten van ethinylestradiol worden uitgescheiden in een urine-galverhouding van 4:6. De halfwaardetijd van de excretie van metabolieten bedraagt ongeveer 1 dag. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 20 uur.

### Evenwichtstoestand

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

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

Bij proefdieren bleven de effecten van drospirenon en ethinylestradiol beperkt tot de effecten die samenhangen met de erkende farmacologische werking. In studies van de reproductietoxiciteit werden embryotoxische en foetotoxische effecten bij dieren waargenomen die als speciesspecifiek worden beschouwd. Bij een blootstelling hoger dan de blootstelling bij gebruiksters van Dorintheramex 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  
Maïszetmeel  
Gepregelatineerd zetmeel (maïs)  
Crospovidone  
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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

BE398763

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30/08/2011

Datum van laatste verlenging:

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van laatste herziening van de tekst: 12/2024.

Datum van laatste goedkeuring van de tekst: 01/2025.