

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gracial, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Blauwe tabletten met 0,025 mg desogestrel (DSG) en 0,040 mg ethinylestradiol (EE)

Witte tabletten met 0,125 mg DSG en 0,030 mg EE

Hulpstof met bekend effect: lactose monohydraat < 100 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten voor oraal gebruik.

Ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 6 mm. Aan de ene kant van de tablet code "TR" boven "8" (witte tabletten) of "TR" boven "9" (blauwe tabletten) en effen aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hoe wordt Gracial ingenomen

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen zonodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de verpakking staat aangegeven. Gedurende 22 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen beginnend met de blauwe tabletten gedurende 7 dagen, vervolgens gedurende 15 dagen de witte tabletten. Elke volgende strip begint na een interval van 6 dagen zonder tabletten. Tijdens dit interval treedt gewoonlijk een dervingsbloeding op. Deze bloeding begint meestal op de tweede of derde dag na de laatste tablet en is niet altijd beëindigd op de dag waarop met de volgende strip wordt begonnen.

Wijze van toediening

Hoe beginnen met Gracial

Geen voorafgaand hormonaal anticonceptivum (in de vorige maand)

De eerste tablet dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus van de vrouw te worden ingenomen

(d.i. op de eerste dag van haar menstruatie). Het is ook toegestaan om op de tweede tot vijfde dag te beginnen maar tijdens de eerste cyclus wordt ter aanvulling tevens een barrièremiddel aanbevolen op de eerste 7 dagen dat tabletten worden ingenomen.

Overschakelen van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (gecombineerd oraal anticonceptivum (CHA), een vaginale ring of transdermale pleister)

Bij voorkeur moet Gracial begonnen worden op de dag na de inname van de laatste actieve tablet (de laatste tablet met de werkzame bestanddelen) van haar voorafgaand CHA, maar uiterlijk op de dag die volgt op de gebruikelijke tabletvrije periode (of de laatste placebo-tablet) van haar voorafgaand CHA. Wanneer een vaginale ring of transdermale pleister is gebruikt, moet bij voorkeur met Gracial worden begonnen op de dag van verwijdering, maar uiterlijk op de dag dat de nieuwe ring of pleister geplaatst had moeten worden.

Indien de vrouw haar vorige anticonceptiemethode consequent en correct heeft toegepast en als het bijna zeker is dat zij niet zwanger is, dan mag zij bovendien op elk moment van de cyclus overschakelen van haar vorig gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel op Gracial.

Het hormoonvrije interval van haar vorige anticonceptiemethode mag nooit de aanbevolen duur overschrijden.

Het is mogelijk dat niet alle anticonceptiemethoden (vaginale ring, transdermale pleister) gecommercialiseerd worden in alle EU-landen.

Overschakelen van een uitsluitend progestageen-methode (minipil, injectiepreparaat, implantaat) of van een progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw mag overschakelen van een minipil wanneer zij wil (van een implantaat of een IUS de dag waarop dat verwijderd wordt, van een injectiepreparaat wanneer de volgende injectie voorzien was), maar in al deze gevallen dient men aan te bevelen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken tijdens de eerste 7 dagen dat tabletten worden ingenomen.

Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw mag direct beginnen. In dit geval moet zij geen aanvullende anticonceptieve maatregelen nemen.

Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Aangeraden wordt om te starten tussen de 21^{ste} en 28^{ste} dag na de bevalling of na de abortus in het tweede trimester. Als een vrouw later begint, dan wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van pilinname aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Mocht reeds de eerste geslachtsgemeenschap hebben plaatsgevonden, dan moet een eventuele zwangerschap worden uitgesloten vooraleer de vrouw met het CHA begint of moet de eerste menstruatie worden afgewacht.

Wat te doen na het vergeten van tabletten

Indien de gebruikster **minder dan 12 uur te laat** is met het innemen van een tablet, dan is de contraceptieve betrouwbaarheid niet verminderd. De vrouw dient de tablet in te nemen zodra ze er aan denkt en de volgende tabletten in te nemen op de gebruikelijke tijden.

Als ze meer dan 12 uur te laat is met het nemen van een tablet, kan de contraceptieve betrouwbaarheid verminderd zijn. In geval van vergeten tabletten kunnen volgende 2 basisprincipes gevolgd worden:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 6 dagen onderbroken zijn.
2. 7 dagen ononderbroken tablet-inname zijn noodzakelijk om een adequate onderdrukking van hypothalamus-hypofyse-ovaria-as te bereiken.

Bijgevolg geldt in de dagelijkse praktijk volgend advies:

- **Week 1**

De gebruikster dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra ze er aan denkt, ook al zou dit betekenen dat ze twee tabletten terzelfdertijd neemt. Daarna gaat zij verder met het nemen van de volgende tabletten op haar gebruikelijke tijd. Bovendien moet een barrièremethode zoals een condoom gedurende de volgende 7 dagen toegepast worden. Als tijdens de 7 dagen vóór het overslaan geslachtsgemeenschap plaats vond, dient de mogelijkheid op zwangerschap overwogen. Hoe meer tabletten vergeten zijn en hoe dichter bij het normale pil-vrije interval, hoe hoger het risico van een zwangerschap.

- **Week 2**

De gebruikster dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra ze er aan denkt, ook al zou dit betekenen dat ze twee tabletten terzelfdertijd moet innemen. Daarna gaat zij verder met het nemen van de volgende tabletten op haar gebruikelijke tijd. Op voorwaarde dat de vrouw haar tabletten gedurende de 7 dagen voor de eerste vergeten tablet, correct heeft ingenomen, is er geen noodzaak voor aanvullende contraceptieve voorzorgen. Indien dit echter niet het geval is, of indien ze meer dan 1 tablet vergeten is, dient de vrouw geadviseerd gedurende 7 dagen aanvullende voorzorgen te nemen.

- **Week 3 (8 dagen)**

Het risico van een verminderde betrouwbaarheid is groot door het naderende tablet-vrije interval. Door aanpassen van het tablet-inname schema kan echter een vermindering van de contraceptieve bescherming nog voorkomen worden. Wanneer de vrouw zich aan één van de volgende 2 opties houdt, zijn er bijgevolg geen aanvullende contraceptieve voorzorgen nodig, op voorwaarde dat de vrouw 7 dagen voor de eerste vergeten tablet alle tabletten correct heeft ingenomen. Is dit niet het geval dan dient de vrouw geadviseerd de eerste mogelijkheid te volgen en tevens de volgende 7 dagen aanvullende voorzorgen te nemen.

1. De gebruikster dient de vergeten tablet in te nemen zodra ze er aan denkt, ook al zou dit betekenen dat ze twee tabletten terzelfdertijd neemt. Daarna gaat zij verder met het nemen van de volgende tabletten op haar gebruikelijke tijd. De volgende strip dient begonnen zodra de vorige leeg is, dus zonder pauze tussen de strips. Wellicht zal de gebruikster geen dervingsbloeding hebben vóór het einde van de tweede strip, maar ze kan spotting of doorbraakbloeding hebben tijdens de dagen dat ze tabletten neemt.
2. De vrouw kan eveneens geadviseerd worden met het innemen van de tabletten uit de aangebroken strip te stoppen. Daarna dient zij een tablet-vrij interval van ten hoogste 6 dagen in te lassen (de dagen dat ze tabletten vergeten is, inbegrepen) en vervolgens verder te gaan met de volgende strip.

Als de vrouw tabletten vergeten heeft en zij vervolgens geen dervingsbloeding heeft in het eerste normale tablet-vrije interval, dient de mogelijkheid van een zwangerschap overwogen.

Wat te doen bij maag-darmstoornissen

In geval van ernstige maag-darmstoornissen is er kans op onvolledige absorptie, en moeten aanvullende anticonceptieve maatregelen getroffen worden.

Als braken optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een tablet geldt hetzelfde advies als bij het vergeten van tabletten dat in paragraaf “***Wat te doen na het vergeten van tabletten***” is gegeven. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere strip nemen.

Uitstellen of verschuiven van de maandelijkse bloeding

Uitstellen van de maandelijkse bloeding is geen indicatie voor het product.

Indien de maandelijkse bloeding in uitzonderlijke gevallen toch dient uitgesteld te worden, dient de vrouw door te gaan met de witte tabletten van een nieuwe strip zonder een tabletvrije periode. Naargelang haar wens kan zij met deze strip een aantal dagen of tot het einde van de tweede strip doorgaan (maximaal 15 dagen). Tijdens de verlenging kan doorbraakbloeding of spotting optreden.

Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 6 dagen wordt de normale inname van Gracial hervat.

Om de menstruatie te verschuiven naar een andere dag van de week dan de vrouw gewoon is met het actuele schema, kan men haar aanraden het eerstvolgende tablet-vrije interval te verkorten met het aantal gewenste dagen. Hoe korter het interval, hoe groter het risico dat er geen dervingsbloeding optreedt en dat er tijdens de volgende cyclus doorbraakbloeding en spotting optreedt (net als bij het uitstellen van een menstruatie).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Gracial bij adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHA) mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als een van deze toestanden voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van het CHA dan moet het product onmiddellijk gestaakt worden.

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

- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
 - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
 - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. *transient ischaemic attack* (TIA))
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans)
 - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
 - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dislipoproteïnemie

- Pancreatitis of een anamnese hiervan indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie.
- Aanwezigheid of anamnese van ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Aanwezigheid of anamnese van levertumoren (goedaardig of kwaadaardig).
- Aanwezigheid of vermoeden van maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de mammae) die beïnvloed worden door geslachtssteroiden.
- Endometriumhyperplasie.

- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Zwangerschap of een vermoeden daarvan.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

1. Circulatoire aandoeningen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

- Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals Gracial, kunnen tot twee keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico van VTE mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Gracial, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**
- Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).
- Naar schatting¹ zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een desogestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6² vrouwen die een levonorgestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.
- In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.
- VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

¹ Deze incidenties werden geschat op basis van alle epidemiologische onderzoeksgegevens samen, met gebruik van relatieve risico's voor de verschillende producten, vergeleken met levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva.

² Middelste punt van het bereik ('mid-point of range') van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar



Aantal VTE-gevallen

Niet-gebruikers van
gecombineerde hormonale anticonceptiva
(2 gevallen)

Levonorgestrelbevattende gecombineerde
hormonale anticonceptiva (5-7 gevallen)

Desogestrelbevattende gecombineerde hormonale
anticonceptiva (9-12 gevallen)

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

Risicofactoren voor VTE

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

Gracial is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een verhoogd risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pleister/pil/ring te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om

Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Gracial niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 ^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar

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

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

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

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

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

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

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

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

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

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

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

Risicofactoren voor ATE

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

Tabel: Risicofactoren voor ATE

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

geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten

hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

Symptomen van ATE

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

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

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

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

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

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

2. Tumoren

- Epidemiologische studies tonen aan dat langdurig gebruik van CHA's een risicofactor vormt voor de ontwikkeling van cervixcarcinoom bij vrouwen die geïnfecteerd zijn met het humaan papillomavirus (HPV), maar er blijft onduidelijkheid over de mate waarin deze bevinding toe te schrijven is aan versturende factoren (bv. verschillen in het aantal seksuele partners of het gebruik van barrièremiddelen).
- Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft gerapporteerd dat bij vrouwen die een CHA gebruiken een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd. Het verhoogd risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het beëindigen van CHA-gebruik. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een CHA gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben, klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Deze studies verschaffen geen bewijs voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij CHA-gebruiksters, van de biologische effecten van CHA's, of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een CHA hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een CHA hebben gebruikt.

- In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van CHA's goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamer gevallen kwaadaardige levertumoren. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiële diagnose worden opgenomen als bij vrouwen die CHA's gebruiken hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding optreden.

3. *Andere situaties*

- Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familie-anamnese hiervan kan een verhoogd risico voor pancreatitis bestaan als zij een CHA gebruiken.
- Hoewel in veel vrouwen die CHA's gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk gerapporteerd worden, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Een verband tussen CHA-gebruik en klinische hypertensie is niet aangetoond. Wanneer echter een aanhoudende klinisch significante hypertensie tijdens het gebruik van een CHA tot ontwikkeling komt, dan is het voorzichtig dat de arts het CHA stopt en de hypertensie behandelt. Voor zover het gepast wordt geacht, kan het CHA hernomen worden indien door een antihypertensieve behandeling normale bloeddrukwaarden kunnen bereikt worden.
- De volgende aandoeningen zijn zowel tijdens de zwangerschap als tijdens CHA-gebruik gerapporteerd, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van CHA's: aan cholestase gerelateerde geelzucht en/of pruritus; galstenen; porfyrie; gegeneraliseerde lupus erythematodes; het hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otoclerose gerelateerd gehoorverlies. Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het CHA-gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht optreedt nadat deze eerst is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachts-steroiden, moet het CHA-gebruik beëindigd worden.
- Hoewel CHA's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt bij diabetespatiënten die een CHA gebruiken. Vrouwen met diabetes dienen echter zorgvuldig opgevolgd te worden tijdens innemen van CHA's.
- De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn in verband gebracht met CHA-gebruik.
- Chloasma kan occasioneel optreden, vooral bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze een CHA gebruiken.
- 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.
- Gracial bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Bij het bepalen van de anticonceptiemethode(n) moet met bovenstaande informatie rekening worden gehouden.

Medisch onderzoek/consultatie

Voordat met Gracial wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen

(zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Gracial ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

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

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

Verminderde betrouwbaarheid

De betrouwbaarheid van CHA's kan verminderd zijn bv. bij het vergeten van tabletten (rubriek "***Wat te doen na het vergeten van tabletten***"), maag-darmstoornissen (rubriek "***Wat te doen bij maag-darmstoornissen***") of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (rubriek "***Interacties***").

Fytotherapeutica die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, mogen niet gelijktijdig met Gracial worden gebruikt wegens het risico op verlaagde plasmaconcentraties en verminderde klinische effecten van Gracial (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: de bijsluiter van concomiterende geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

Effecten van andere geneesmiddelen op Gracial

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren, wat toegenomen klaring van geslachtshormonen tot gevolg kan hebben en wat doorbraakbloedingen en/of falen van de orale anticonceptie tot gevolg kan hebben.

Behandeling

Enzyminductie kan al na enkele dagen van behandeling worden waargenomen. Doorgaans wordt maximale enzyminductie binnen enkele weken gezien. Na stopzetting van de therapie met geneesmiddelen kan enzyminductie gehandhaafd blijven gedurende ongeveer 4 weken.

Kortstondige behandeling

Vrouwen die worden behandeld met geneesmiddelen die enzymen induceren, moeten tijdelijk een barrièremethode gebruiken of een andere anticonceptiemethode naast combinatie-OAC. De barrièremethode moet gebruikt worden gedurende de volledige periode van gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen en gedurende 28 dagen na beëindiging ervan. Als het geneesmiddel langer wordt ingenomen dan het einde van de tabletten in de verpakking van het COC, moet de volgende verpakking meteen na de vorige worden gestart zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

Langdurige behandeling

Bij vrouwen die langdurig worden behandeld met enzyminducerende werkzame stoffen wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale, anticonceptiemethode aanbevolen.

De volgende interacties zijn bekend uit de literatuur:

Stoffen die de klaring van combinatie-OAC's verhogen (verminderde werkzaamheid van combinatie-OAC's door enzyminductie), bijv.: barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifabutine, rifampicine, en HIV-medicatie ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, modafinil, topiramaat en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*hypericum perforatum*) bevatten.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van combinatie-OAC's

Bij gelijktijdige toediening met combinatie-OAC's, kunnen vele combinaties van HIV-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers, en/of combinaties van geneesmiddelen tegen het hepatitis C-virus (HCV) (bv. boceprevir, telaprevir) , plasmaconcentraties van oestrogeen of progesteronen verhogen of verlagen. Het netto-effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de bijsluiter van gelijktijdige HIV-/HCV-geneesmiddelen worden geraadpleegd om mogelijke interacties en alle daarmee verband houdende aanbevelingen te kennen. Bij twijfel moet een aanvullende anticonceptieve barrièremethode worden gebruikt door vrouwen die behandeld worden met een proteaseremmer of een niet-nucleoside reverse transcriptaseremmer.

Stoffen die de klaring van combinatie-OAC's verlagen (enzymatische inhibitoren)

De klinische relevantie van potentiële interacties met enzymremmers blijft onbekend.

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van oestrogeen, progestageen, waaronder etonogestrel, de actieve metaboliet van desogestrel, of beide, verhogen.

Er is aangetoond dat dosissen etoricoxib van 60 tot 120 mg/dag de plasmaconcentraties van ethinyloestradiol met respectievelijk een factor 1,4 tot 1,6 verhogen bij gelijktijdige inname met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 0,035 mg ethinyloestradiol bevat.

Effecten van Gracial op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva kunnen de afbraak van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Hierdoor kunnen de concentraties in plasma en weefsel zowel stijgen (bv. ciclosporine) als dalen (bv. Lamotrigine: een dosisaanpassing kan nodig zijn).

Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door het 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 Gracial op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze gecombineerde behandelingschema's wordt gestart. Gracial kan 2 weken na afloop van de behandeling met deze gecombineerde behandelingschema's worden hervat.

Laboratoriumbepalingen

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan een invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratoriumbepalingen, o.a. biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier-, en nierfunctie, plasmawaarden van (drager) eiwitten, bv. corticosteroïdbindend globuline en lipiden/lipoproteïnefracties, parameters van koolhydraatmetabolisme, en parameters van bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaal laboratoriumbereik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van Gracial tijdens de zwangerschap is gecontraïndiceerd. Als zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Gracial, moet de vrouw verdere inname hiervan staken. De meeste epidemiologische studies hebben echter noch een toegenomen risico voor aangeboren afwijkingen aangetoond bij kinderen van wie de moeder vóór de zwangerschap een CHA had gebruikt, noch een teratogeen effect wanneer de CHA's onbedoeld tijdens de vroege zwangerschap waren gebruikt.

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

De lactatie kan worden beïnvloed door CHA's omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en zijn samenstelling kunnen wijzigen. Daarom wordt het gebruik van een CHA in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen met de melk worden uitgescheiden, maar er is geen bewijs dat dit een nadelige invloed heeft op de gezondheid van het kind.

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

Er zijn geen effecten gezien op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Een aantal andere bijwerkingen zijn gemeld bij vrouwen die CHA's gebruiken. Ze worden meer in detail uitgelegd in rubriek 4.4.

Zoals met alle gecombineerde orale anticonceptiva kunnen er veranderingen optreden in het menstruatiepatroon, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Dit kunnen veranderingen zijn in de frequentie (geen, minder frequent, meer frequent of aanhoudend), de intensiteit (zwakker of heviger) of de duur van de bloeding.

Interacties

Doorbraakbloeding en/of falen van het anticonceptivum kan/kunnen het gevolg zijn van interacties van andere geneesmiddelen (enzyminductoren) met orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Mogelijk gerelateerde bijwerkingen die zijn gemeld bij gebruiksters van Gracial of een CHA in het algemeen worden weergegeven in onderstaande tabel¹.

Alle bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, < 100)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Frequentie niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoelheid	Verergering van symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Vochtretentie		
Psychische stoornissen	Depressieve stemmingen, stemmingsveranderingen	Verminderd libido	Verhoogd libido	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Migraine		
Oogaandoeningen			Intolerantie voor contactlenzen	
Bloedvataandoeningen			Risico voor veneuze tromboembolie Risico voor arteriële tromboembolie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid, abdominale pijn	Braken, diarree		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag, urticaria	Erythema nodosum erythema multiforme	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijn in de borsten, gevoelige borsten	Borstvergroting	Vaginale afscheiding,	

			afscheiding uit de borsten	
Onderzoeken	Gewichts-toename		Gewichtsafname	

¹ De meest geschikte MedDRA-term om een bepaalde bijwerking te beschrijven is opgenomen in de tabel. Synoniemen of verwante aandoeningen zijn niet opgenomen, maar hiermee dient eveneens rekening gehouden te worden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke gevolgen van een overdosis.

Symptomen die in dit geval mogelijk kunnen optreden, zijn: misselijkheid, braken, en, bij jonge meisjes: lichte vaginale bloeding. Er bestaat geen antidota en verdere behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, opeenvolgende voorbereidingen, ATC-code: G03AB05

Gracial is een combifasisch oraal contraceptivum waarvan de progestageencomponent desogestrel is. Het combifasische concept betekent een lage progestageendosis die stapsgewijs wordt verhoogd, terwijl tegelijkertijd de dosis oestrogeen wordt verlaagd. Met dit concept kan de cyclus beter onder controle worden gebracht dan bij monofasische orale contraceptiva, terwijl de sterke contraceptieve werkzaamheid behouden blijft.

Het anticonceptief effect van CHA's berust op de interacties van verschillende factoren, waarvan als belangrijkste de ovulatierepressie en de veranderingen van het cervixsecret moeten beschouwd worden. Naast de bescherming tegen zwangerschap hebben CHA's verschillende positieve eigenschappen, die naast de negatieve eigenschappen (zie 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik' en 'Bijwerkingen'), nuttig kunnen zijn bij de beslissing aangaande de methode van geboorteregeling. De cyclus is regelmatig, de menstruatie is vaak minder pijnlijk en de bloeding is minder hevig. Dit laatste kan resulteren in een afname van het optreden van ijzerdeficiëntie. Daarnaast is met de hoger gedoseerde CHA's (50 µg ethinylestradiol) een verminderd risico aangetoond voor de incidentie van fibrocystische borsttumoren, ovariumcysten, infecties in het kleine bekken, ectopische zwangerschap en endometrium- en ovariumkanker. Het blijft nog te bevestigen of dit eveneens van toepassing is op laag gedoseerde CHA's.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid bij adolescenten onder de 18 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Desogestrel

Absorptie

Oraal toegediend desogestrel (DSG) wordt snel en volledig geabsorbeerd en omgezet in etonogestrel. Piek serumconcentraties van ongeveer 0,3 (dag 7) tot 1,6 ng/ml (dag 22) worden ongeveer 1,5 uur na inname van een eenmalige dosis bereikt. De biobeschikbaarheid van etonogestrel is 62-81 %.

Distributie

Etonogestrel wordt gebonden aan serumalbumine en aan sexhormoonbindend globuline (SHBG). Slechts 2-4 % van de totale serumconcentraties zijn aanwezig als vrij steroïd, 40-70 % worden specifiek gebonden aan SHBG. De door ethinylestradiol veroorzaakte toename in SHBG beïnvloedt de distributie over de serumeiwitten en veroorzaakt een toename van de aan SHBG-gebonden fractie en een afname van de aan albumine gebonden fractie. Het schijnbaar distributievolume van etonogestrel is 1,5 l/kg.

Biotransformatie

Desogestrel wordt volledig gemetaboliseerd langs de voor het metabolisme van steroïden bekende wegen. De metabolische klaringssnelheid uit het serum bedraagt ongeveer 2 ml/min/kg. Men heeft geen interactie gevonden met het gelijktijdig toegediend ethinylestradiol.

Eliminatie

De serumspiegels van etonogestrel nemen af in twee fasen. De terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 30 uur. Desogestrel en metabolieten worden uitgescheiden in een urinaire / biliaire verhouding van ongeveer 6:4.

Steady-state

De farmacokinetiek van etonogestrel wordt beïnvloed door de SHBG-spiegels die door ethinylestradiol met een factor 3 toenemen. Na dagelijks toedienen per os nemen de serumspiegels van etonogestrel toe met een factor 2-3 en bereiken een evenwichtsconcentratie (steady-state) tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus.

Ethinylestradiol

Absorptie

Per os toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piek serumconcentraties van ongeveer 80 pg/ml worden bereikt binnen de 1-2 uur. De absolute biobeschikbaarheid als gevolg van een presystemische conjugatie en een first-pass metabolisme bedraagt ongeveer 60 %.

Distributie

Ethinylestradiol wordt sterk maar niet specifiek gebonden aan serumalbumine (ongeveer 98,5 %) en veroorzaakt een toename van de serumconcentraties van SHBG. Men heeft een schijnbaar distributievolume van ongeveer 5 l/kg bepaald.

Biotransformatie

Ethinylestradiol is onderhevig aan presystemische conjugatie, zowel in de mucosa van de dunne darm als in de lever. Ethinylestradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, maar er wordt een grote verscheidenheid van gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd en deze zijn aanwezig als vrije metabolieten en als conjugaten met glucuroïdes en sulfaat. De metabole klaringssnelheid bedraagt ongeveer 5 ml/min/kg.

Eliminatie

De ethinylestradiol serumspiegels nemen af in 2 fasen; de terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Onveranderd ethinylestradiol wordt niet uitgescheiden;

de ethinylestradiolmetabolieten worden uitgescheiden in een urinaire/biliaire verhouding van 4:6. De halfwaardetijd van de metabolietuitscheiding bedraagt ongeveer 1 dag.

Steady-state

De evenwichtsconcentratie wordt bereikt na 3-4 dagen wanneer de serumspiegels van ethinylestradiol 30-40 % hoger liggen in vergelijking tot de enkelvoudige dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit. Echter men dient te bedenken dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren bevorderen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van Hulpstoffen

Blauwe tabletten

aardappelzetmeel
polyvidon
stearinezuur
colloïdaal siliciumdioxide
dl- α -tocoferolindigotine (E132)
lactose monohydraat

Witte tabletten

aardappelzetmeel
polyvidon
stearinezuur
colloïdaal anhydrisch siliciumdioxide
all-rac- α -tocoferol
lactose monohydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De strip is een PVC/aluminium blisterverpakking gemaakt van een PVC-film voorzien van een aluminiumfolie met heat-seal coating.

Verpakkingsgrootten: 22, 3 x 22, 6 x 22 en 13 x 22 tabletten.

Elke blisterverpakking bevat 22 tabletten (7 blauwe, 15 witte).

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

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ierland

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

BE 141407

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 april 1988

Datum van laatste verlenging: 19 November 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 05/2024