1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daylette 0,02 mg/3 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

24 witte of bijna witte *(werkzame)* filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 0,02 mg ethinylestradiol en 3 mg drospirenon.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 48,53 mg lactosemonohydraat en 0,070 mg sojalecithine.

4 groene (bevatten geen werkzame stof) filmomhulde placebotabletten:
De tablet bevat geen werkzame stoffen.

Hulpstoffen met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 37,26 mg lactose en 0,003 mg zonnegeel FCF (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De werkzame tablet is een witte of bijna witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet, diameter ongeveer 6 mm. Aan één zijde met gravering: “G73”, de andere zijde heeft geen gravering.

De placebotablet is een groene, ronde, biconvexe filmomhulde tablet, diameter ongeveer 6 mm, zonder gravering.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toedieningsweg
Oraal gebruik

Dosering

Hoe wordt Daylette ingenomen?
De tabletten moeten dagelijks op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, indien nodig met wat vloeistof, in de op de blisterverpakking aangegeven volgorde. De tabletten moeten zonder onderbreking worden ingenomen. Gedurende 28 opeenvolgende dagen moet één tablet per dag worden ingenomen. Elke volgende verpakking wordt gestart op de dag na de laatste tablet van de vorige verpakking. De onttrekkingsbloeding begint gewoonlijk 2-3 dagen na het begin van de groene placebotabletten (laatste rij) en is mogelijk nog niet voorbij voordat wordt gestart met de volgende verpakking.

Hoe wordt begonnen met het innemen van Daylette?

- *Er is geen ander hormonaal anticonceptivum gebruikt (gedurende de afgelopen maand)*

Het innemen van de tabletten dient te worden gestart op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw (d.w.z. de eerste dag van haar menstruele bloeding).

- *Overstappen van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (orale combinatie-anticonceptiepil (COC), vaginale ring of transdermale pleister):*

De vrouw dient bij voorkeur met Daylette te beginnen op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die de werkzame stoffen bevat) van haar voorgaande COC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije of placebotablettussenpoos van haar vorige COC. In het geval dat een vaginale ring of transdermale pleister is gebruikt, dient de vrouw bij voorkeur op de dag van verwijdering te beginnen met het gebruik van Daylette, maar uiterlijk wanneer de volgende applicatie aangebracht had moeten worden.

- *Overstappen van een methode met alleen progestageen (pil, injectie, implantaat met alleen progestageen) of een progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)*

De vrouw kan elke dag overstappen van de pil met alleen progestageen (van een implantaat of het IUS op de dag van de verwijdering ervan, van een injecteerbaar middel wanneer de volgende injectie zou moeten worden toegediend) maar dient in al deze gevallen te worden geadviseerd om gedurende de eerste 7 dagen waarop een tablet wordt ingenomen een bijkomende barrièremethode te gebruiken.

- *Na een eerste-trimester abortus*

De vrouw kan onmiddellijk starten. Wanneer zij dat doet hoeft ze geen aanvullende anticonceptiemaatregelen te nemen.

- *Na bevalling of abortus in het tweede trimester*

Men dient vrouwen te adviseren te beginnen op dag 21 tot 28 na de bevalling of tweede-trimester abortus. Wanneer ze later start dient men de vrouw te adviseren gedurende de eerste 7 dagen een bijkomende barrièremethode te gebruiken. Wanneer echter reeds gemeenschap heeft plaatsgevonden, dient zwangerschap te worden uitgesloten voordat daadwerkelijk wordt gestart met het gebruik van COC of moet de vrouw wachten tot haar eerste menstruele periode.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Omgaan met gemiste tabletten

De placebotabletten (groene tabletten) uit de laatste (vierde) rij van de blisterverpakking zijn onbelangrijk. Zij dienen echter wel te worden weggegooid om onbedoelde verlenging van de placebotabletfase te vermijden. Het volgende advies is alleen van toepassing op **gemiste werkzame tabletten**:

Wanneer de vrouw **minder dan 24 uur** te laat is met het innemen van een tablet, is de anticonceptieve bescherming niet verminderd. De vrouw dient de tablet in te nemen zodra zij eraan denkt en de resterende tabletten dienen op de normale tijd te worden ingenomen.

Wanneer zij **meer dan 24 uur** te laat is met het innemen van een tablet, kan de anticonceptieve bescherming verminderd zijn. Het omgaan met gemiste tabletten kan worden begeleid door middel van de volgende twee basisregels:

1. Het aanbevolen hormoonvrije tablet interval is 4 dagen, men mag nooit langer dan 7 dagen stoppen met de tabletten

2. om voldoende onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as te krijgen dienen de tabletten gedurende 7 dagen achter elkaar ingenomen te worden.

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

• Dag 1-7
De vrouw dient de laatste gemiste tablet in te nemen zodra ze eraan denkt, ook als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijk moet innemen. Ze gaat dan verder met het innemen van de tabletten op haar gebruikelijke tijdstip. Daarnaast dient gedurende de volgende 7 dagen een aanvullende barrièremethode zoals een condoom te worden gebruikt. Wanneer gedurende de voorgaande 7 dagen gemeenschap heeft plaatsgevonden dient men rekening te houden met een mogelijke zwangerschap. Hoe meer tabletten er zijn gemist en hoe dichter zij bij de placebotabletfase zitten, hoe hoger het risico op een zwangerschap is.

• Dag 8-14
De vrouw dient de laatste gemiste tablet in te nemen zodra ze eraan denkt, ook als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijk moet innemen. Ze gaat dan verder met het innemen van de tabletten op haar gebruikelijke tijdstip. Op voorwaarde dat de vrouw haar tabletten gedurende de 7 dagen vóór de eerste gemiste tablet correct heeft ingenomen, hoeven er geen extra anticonceptievoorzorgen te worden genomen. Wanneer zij echter meer dan 1 tablet heeft gemist, dient men de vrouw te adviseren gedurende 7 dagen aanvullende voorzorgen te nemen.

• Dag 15-24
Het risico van verminderde betrouwbaarheid dreigt door de naderende placebotabletfase. Echter, door aanpassing van het innameschema van de tabletten kan verminderde anticonceptiebescherming nog steeds worden voorkomen. Door zich te houden aan één van de volgende twee opties is het daarom niet nodig aanvullende anticonceptievoorzorgen te nemen, op voorwaarde dat de vrouw alle tabletten gedurende de 7 dagen vóór de gemiste tablet correct heeft ingenomen. Wanneer dit niet het geval is, dient zij de eerste van de twee opties te volgen en gedurende de volgende 7 dagen bovendien extra voorzorgen te gebruiken.

1. De vrouw dient de laatste gemiste tablet in te nemen zodra ze eraan denkt, ook als dit betekent dat zij 2 tabletten tegelijk moet innemen. Ze gaat dan verder met het innemen van de tabletten op haar gebruikelijke tijdstip tot de werkzame tabletten allemaal zijn opgebruikt. De vier groene placebotabletten van de laatste rij moeten worden weggegooid. Er moet meteen worden begonnen met de volgende blisterverpakking. Het is niet waarschijnlijk dat de vrouw vóór het einde van het einde van de werkzame tabletten van de tweede verpakking een onttrekkingsbloeding krijgt, maar zij kan wat spotting of doorbraakbloeding ondervinden op dagen waarop zij tabletten inneemt.

2. Men kan de vrouw ook adviseren te stoppen met het innemen van werkzame tabletten uit de huidige blisterverpakking. Zij dient dan maximaal 4 dagen de groene placebotabletten van de laatste rij in te nemen, inclusief de dagen waarop ze tabletten heeft gemist, en vervolgens door te gaan met de volgende blisterverpakking.

Wanneer de vrouw tabletten heeft gemist en vervolgens geen onttrekkingsbloeding krijgt in de placebotabletfase, dient men te denken aan de mogelijkheid van zwangerschap.

Advies in geval van maagdarmstoornissen
In geval van ernstige maagdarmstoornissen (bijv. braken of diarree), is absorptie mogelijk niet volledig en dienen aanvullende anticonceptiemaatregelen te worden genomen. Wanneer binnen 3-4 uur na het innemen van de werkzame tablet wordt gebraakt, dient zo snel mogelijk een nieuwe (vervangende) tablet te worden ingenomen. De nieuwe tablet dient indien mogelijk binnen 24 uur na de gebruikelijke tijd van innemen van de tablet te worden ingenomen. Wanneer er meer dan 24 uur verstreken is, is het advies met betrekking tot gemiste tabletten, als gegeven in rubriek 4.2 “Omgaan met gemiste tabletten” van toepassing. Wanneer de vrouw haar gebruikelijke schema van innemen niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere blisterverpakking nemen.

Hoe wordt een onttrekkingsbloeding uitgesteld
Om een menstruatie uit te stellen dient de vrouw door te gaan met een volgende blisterverpakking van Daylette zonder de placebotabletten uit de huidige verpakking in te nemen. Deze verlenging kan zo lang worden voortgezet als men wil tot het einde van de werkzame tabletten in de tweede verpakking**.** Gedurende de verlenging kan de vrouw doorbraakbloeding of spotting ondervinden. Regelmatig innemen van Daylette wordt vervolgens hervat na de fase met placebotabletten.

Om haar menstruaties te verschuiven naar een andere dag van de week dan waaraan de vrouw gewend is met het huidige schema, kan men haar adviseren haar komende placebotabletfase met zoveel dagen te verkorten als ze wil. Hoe korter de tussenpoos, hoe hoger het risico dat zij geen onttrekkingsbloeding heeft en doorbraakbloeding en spotting zal ondervinden tijdens de volgende verpakking (net als wanneer een menstruatie wordt uitgesteld).

4.3 Contra-indicaties

Hormonale combinatie-anticonceptiva (CHC's) mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt.. Wanneer één van de aandoeningen zich voor het eerst voordoet tijdens het gebruik van CHC's, dient onmiddellijk te worden gestopt met het product.

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor pinda's of soja
- 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 van veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
    - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
    - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. *transient ischaemic attack* (TIA))
    - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (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
    - Aanwezigheid of een voorgeschiedenis van ernstige leverziekte zolang de leverfunctiewaarden niet zijn teruggekeerd tot normaal
    - Ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen
    - Aanwezigheid of voorgeschiedenis van levertumoren (benigne of maligne)
    - Bekende of vermoedelijke door geslachtssteroïden beïnvloede maligne tumoren (bijv. van de geslachtsorganen of de borsten)
    - Ongediagnosticeerde vaginale bloeding

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen
Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Daylette 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 Daylette moet worden gestaakt.

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).

- Stoornissen in de bloedsomloop

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico van 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 Daylette, 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 Daylette, 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.**

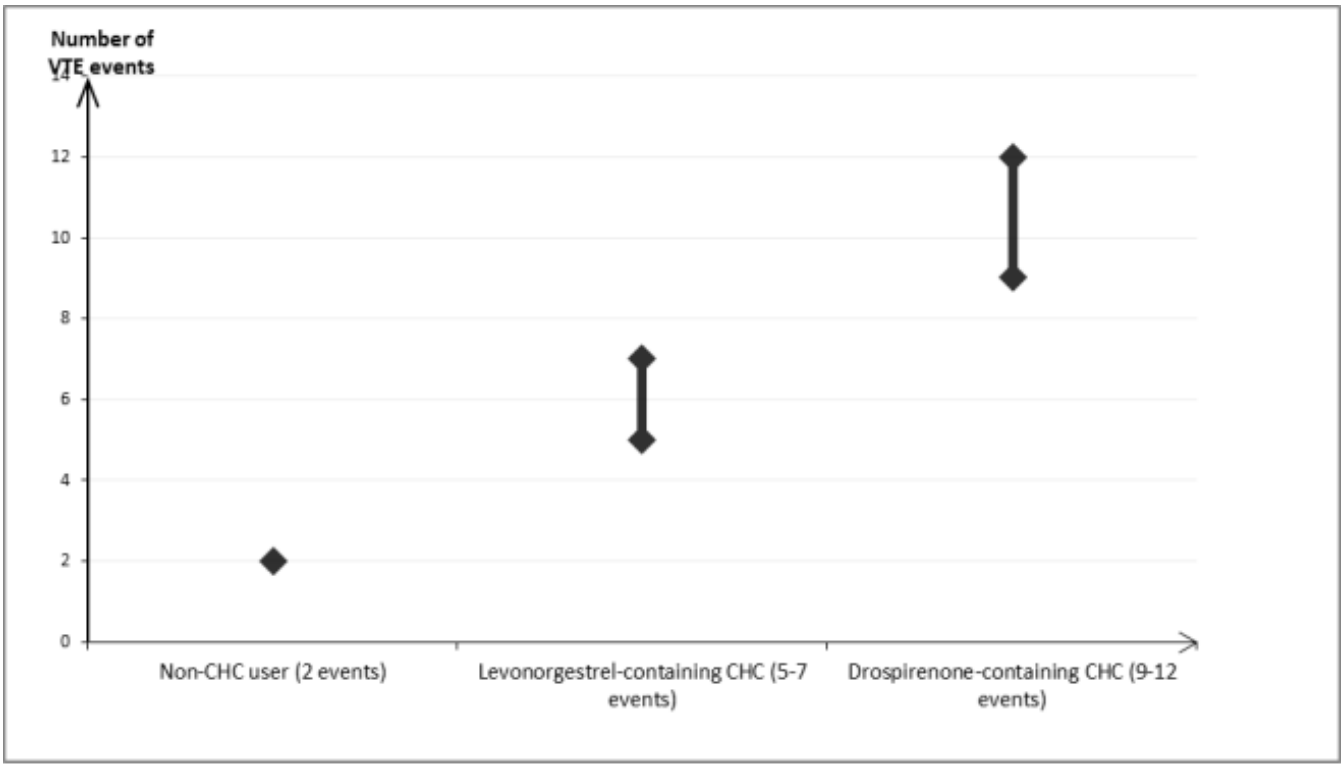
Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie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

Naar schatting[1] zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een drospirenonbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6[2] 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.

Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar



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).

Daylette 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/m²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pleister/pil/ring te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Daylette niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e 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	Vooral 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 “Vruchtbaarheid, 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). Daylette 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	Vooral 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. Vooral 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 geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

Symptomen van ATE
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.
De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):
– plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
– plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
– plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen;
– plotselinge moeite met zien in één of beide ogen;
– plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak
– verminderd bewustzijn, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.
Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):
– pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
– ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
– vol gevoel, indigestie of naar adem snakken;
– transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
– extreme zwakte, angst of kortademigheid;
– snelle of onregelmatige hartslag.

- Tumoren

Een verhoogd risico van cervixkanker bij langdurige gebruiksters van COC's (> 5 jaar) wordt in sommige epidemiologische onderzoeken gemeld, maar het is nog steeds niet duidelijk in welke mate deze bevinding kan worden toegeschreven aan de storende effecten van seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken rapporteerde dat er een iets verhoogd relatief risico (RR = 1,24) is op een diagnose van borstkanker bij vrouwen die op dit moment COC's gebruiken. Het extra risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het gebruik van COC's. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de leeftijd van 40 jaar, is het grote aantal diagnoses van borstkanker bij vrouwen die nu COC's gebruiken of dat onlangs hebben gedaan klein in vergelijking met het totale risico op borstkanker. Deze onderzoeken vormen geen bewijs voor de oorzaak. Het opgemerkte patroon van een verhoogd risico kan het gevolg zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van COC's, de biologische effecten van COC's of een combinatie van beide. De gediagnosticeerde borstkankers bij voortdurende gebruiksters zijn over het algemeen klinisch minder gevorderd dan de kankers die worden gediagnosticeerd bij degenen die nooit COC's hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn benigne levertumoren, en nog zeldzamer maligne levertumoren, gemeld bij gebruiksters van COC's. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. In gevallen van ernstige pijn in de bovenbuik, bij leververgroting of tekenen van intra-abdominale hemorragie bij vrouwen die COC's gebruiken dient men te denken aan een levertumor.

Met het gebruik COC's in hogere doses (0,05 mg ethinylestradiol) wordt het risico van endometriale en eierstokkanker verlaagd. Of dit ook toepasbaar is op lager gedoseerde COC's is nog niet bevestigd.

- Andere aandoeningen

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.

De progestinecomponent in dit middel is een aldosteronantagonist met kaliumsparende eigenschappen. In de meeste gevallen is geen verhoging van kaliumspiegels te verwachten. In een klinisch onderzoek steeg bij sommige patiënten met milde of matige nierfunctiestoornis en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen de serumkaliumspiegel licht, maar niet significant, tijdens het gebruik van drospirenon. Daarom wordt geadviseerd serumkalium te controleren tijdens de eerste behandelingscyclus bij patiënten met nierinsufficiëntie bij wie het serumkalium voor de behandeling in het hogere referentiebereik viel, en met name tijdens gelijktijdig gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen. Zie ook rubriek 4.5.

Vrouwen met hypertriglyceridemie, of een familiegeschiedenis daarvan, kunnen bij het gebruik van COC's een verhoogd risico lopen van pancreatitis.

Hoewel er lichte verhogingen in bloeddruk zijn gemeld bij veel vrouwen die COC's gebruiken, zijn klinische relevante verhogingen zeldzaam. Alleen in deze zeldzame gevallen is een onmiddellijk stoppen met de COC gerechtvaardigd. Wanneer, tijdens het gebruik van een COC bij reeds bestaande hypertensie, constant hoge bloeddrukwaarden of een significante verhoging van bloeddruk niet adequaat reageren op antihypertensieve behandeling, moet de COC worden gestaakt. Wanneer dit passend wordt geacht kan het gebruik van COC's worden hervat wanneer normotensieve waarden kunnen worden bereikt met antihypertensieve therapie.

Volgens rapporteringen kunnen de volgende aandoeningen optreden of verslechteren bij zowel zwangerschap als het gebruik van COC's, maar het bewijs voor een verband met COC-gebruik is niet eenduidig: geelzucht en/of pruritus in verband met cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematodes; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; gehoorverlies in verband met otosclerose.

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

Bij acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het stoppen met het gebruik van COC's noodzakelijk maken tot leverfunctiemarkers terugkeren tot normaal. Terugkerende cholestatische geelzucht en/of cholestase-gerelateerde pruritus die voorheen optrad in de zwangerschap of tijdens eerder gebruik van geslachtssteroïden vereist het stoppen van COC's.

Hoewel COC's een effect kunnen hebben op perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs voor een noodzaak het therapeutische regime te veranderen bij diabetici die COC's in lage dosis gebruikten (die < 0,05 mg ethinylestradiol bevatten). Vrouwen met diabetes dienen echter zorgvuldig geobserveerd te worden, met name in de eerste fase van gebruik van COC's.

Verergering van endogene depressie, van epilepsie, van de ziekte van Crohn en van colitis ulcerosa is gerapporteerd tijdens het gebruik van COC's.

Van tijd tot tijd kan zich chloasma voordoen, met name bij vrouwen met een anamnese van chloasma gravidarum. Vrouwen met een aanleg voor chloasma dienen blootstelling aan de zon of ultraviolette straling tijdens het gebruik van COC's te vermijden.

Medisch onderzoek/consultatie
Voordat met Daylette 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 Daylette, 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 werkzaamheid
De werkzaamheid van COC's kan verminderd zijn in het geval van bijv. gemiste werkzame tabletten (zie rubriek 4.2), maagdarmstelselaandoeningen tijdens het innemen van werkzame tabletten (zie rubriek 4.2) of gelijktijdige medicatie (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole
Bij alle COC's kan onregelmatige bloeding (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van gebruik. Daarom heeft de evaluatie van onregelmatige bloeding alleen zin na een aanpassingstussenpoos van ongeveer drie cycli.

Wanneer de onregelmatige bloedingen aanhouden of optreden na eerdere regelmatige cycli, dient men te denken aan niet-hormonale oorzaken en zijn adequate diagnostische maatregelen geïndiceerd om maligniteit of zwangerschap uit te sluiten. Deze kunnen curettage omvatten.

Bij sommige vrouwen zal een onttrekkingsbloeding mogelijk niet optreden tijdens de placebotabletfase. Wanneer de COC's zijn ingenomen volgens de richtlijnen beschreven in rubriek 4.2, is het niet waarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Wanneer COC's echter voorafgaand aan de eerste gemiste onttrekkingsbloeding niet volgens de instructies zijn ingenomen of wanneer twee onttrekkingsbloedingen zijn gemist, dient zwangerschap te worden uitgesloten alvorens door te gaan met het innemen van de COC's.

Hulpstoffen
De werkzame filmomhulde tabletten bevatten 48,53 mg lactosemonohydraat en de niet-werkzame tabletten bevatten 37,26 mg lactose per filmomhulde tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
De werkzame filmomhulde tabletten bevatten 0,07 mg sojalecithine per tablet. Patiënten met een overgevoeligheid voor pinda of soja mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.
De filmomhulde placebotabletten bevatten "Zonnegeel FCF" (E110), een kleurstof die allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: De voorschriftinformatie van gelijktijdige medicaties dient geraadpleegd te worden voor het identificeren van mogelijke interacties.

Farmacodynamische interacties
Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor hepatitis C-virusinfecties (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALAT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's), gebruikten. Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, verhoogde ALAT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3).
Daarom moeten gebruiksters van Daylette overstappen op een alternatieve methode van anticonceptie (bijv. anticonceptie met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen begint. Daylette kan weer gestart worden 2 weken na het afronden van de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen.

Farmacokinetische interacties

- Effecten van andere geneesmiddelen op Daylette

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

Beleid
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 COC 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 COC, moeten de placebotabletten worden weggegooid en moet de volgende verpakking meteen na de vorige worden gestart.

Langetermijnbehandeling
Bij vrouwen met een langdurige behandeling met leverenzym-inducerende werkzame stoffen, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale, anticonceptiemethode aanbevolen.

In de literatuur werden de volgende interacties gerapporteerd.

Stoffen die de klaring van COC's verhogen (geringere werkzaamheid van COC's 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 COC's:
Bij gelijktijdige toediening met COC's 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 non-nucleoside-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 $AUC_{(0\text{-}24\ uur)}$ van drospirenon met een factor 2,7 en van ethinylestradiol met een factor 1,4.

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

- Effecten van Daylette op andere geneesmiddelen

COC's kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Dienovereenkomstig kunnen plasma- en weefselconcentraties hetzij toenemen (bijv. ciclosporine) of afnemen (bijv. lamotrigine).

Op basis van *in vitro* remmingsonderzoeken en *in vivo* interactie-onderzoeken bij vrouwelijke vrijwilligers die omeprazol, simvastatine en midazolam gebruikten als markersubstraat, is een klinisch relevante interactie van drospirenon in doses van 3 mg met het door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van andere werkzame stoffen niet waarschijnlijk.

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

- Andere vormen van interacties

Bij patiënten zonder nierinsufficiëntie, vertoonde het gelijktijdige gebruik van drospirenon en ACE-remmers of NSAID's geen significant effect op serumkalium. Desondanks is gelijktijdig gebruik van Daylette met aldosteronantagonisten of kaliumsparende diuretica niet bestudeerd. In dit geval dient serumkalium te worden getest tijdens de eerste behandelingscyclus. Zie ook rubriek 4.4.

- Laboratoriumtests

Het gebruik van anticonceptiesteroïden kan de resultaten van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie; plasmaspiegels van (drager-) proteïnen zoals corticosteroïdenbindende globuline en lipide/lipoproteïnefracties; parameters van koolhydraatmetabolisme en parameters van coagulatie en fibrinolyse. Veranderingen blijven over het algemeen binnen het normale laboratoriumbereik. Drospirenon veroorzaakt een verhoging van plasmarenine-activiteit en plasma-aldosteron geïnduceerd door zijn milde antimineralocorticoïdenactiviteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Daylette is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap.

Wanneer zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Daylette, dient het preparaat onmiddellijk gestaakt te worden. Uitgebreide epidemiologische onderzoeken hebben noch een verhoogd risico van geboorteafwijkingen aangetoond bij kinderen van vrouwen die voorafgaand aan zwangerschap COC's hebben gebruikt, noch een teratogeen effect wanneer COC's onbedoeld werden ingenomen tijdens de zwangerschap.

Dierproeven hebben bijwerkingen aangetoond tijdens zwangerschap en het geven van borstvoeding (zie rubriek 5.3). Op basis van gegevens uit deze dierproeven kunnen bijwerkingen ten gevolge van hormonale werking van de werkzame verbindingen niet worden uitgesloten. Algemene ervaring met COC's tijdens de zwangerschap heeft echter geen aanwijzing gegeven voor een werkelijk ongewenst effect bij de mens.

De beschikbare gegevens met betrekking tot het gebruik van drospirenon/ethinylestradiol tijdens zwangerschap zijn te beperkt om conclusies te kunnen trekken met betrekking tot de negatieve effecten van drospirenon/ethinylestradiol op zwangerschap, gezondheid van de foetus of neonaat. Vooralsnog zijn er geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.

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

Borstvoeding
De borstvoeding kan worden beïnvloed door COC's daar zij mogelijk de hoeveelheid verminderen en de samenstelling van borstvoeding kunnen veranderen. Het gebruik van COC's dient daarom over het algemeen niet te worden aanbevolen tot de moeder die borstvoeding geeft volledig is gestopt met het geven van borstvoeding aan haar kind. Kleine hoeveelheden van de anticonceptiesteroïden en/of hun metabolieten kunnen met de melk worden uitgescheiden tijdens gebruik van COC's. Deze hoeveelheden kunnen schadelijk zijn voor het kind.

Vruchtbaarheid
Daylette is geïndiceerd voor het voorkomen van zwangerschap. Voor informatie over het terugkeren van fertiliteit, zie rubriek 5.1.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij gebruiksters van COC's is geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen opgemerkt.

4.8 Bijwerkingen

Voor ernstige bijwerkingen voor COC-gebruiksters, zie rubriek 4.4.

De volgende ongewenste geneesmiddelenreacties zijn gerapporteerd tijdens gebruik van drospirenon/ethinylestradiol.

Onderstaande tabel vermeldt bijwerkingen volgens de MedDRA systeem-/orgaanklassen (MedDRA SOCs). De frequenties zijn gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek. De meest geschikte MedDRA-term is gebruikt voor het beschrijven van een bepaalde bijwerking, samen met synoniemen en verwante aandoeningen.

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie van bijwerkingen**

(MedDRA)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Candidiasis	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Anemie, trombocytemie	
Immuunsysteemaandoeningen			Allergische reactie	Overgevoeligheid, Verergering van de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Endocriene aandoeningen			Endocriene aandoening	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			verhoogde eetlust, anorexia, Hyperkaliëmie, Hyponatriëmie	
Psychische stoornissen	Emotionele labiliteit	Depressie, Nervositeit, Slaperigheid	Anorgasmie, Slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, Paresthesie,	Vertigo, Tremor	
Oogaandoeningen			Conjunctivitis, Droog oog, Oogaandoeningen	
Hartaandoeningen			Tachycardie	
Bloedvataandoeningen		Migraine, Spataderen, Hypertensie	Veneuze trombo-embolie (VTE) Arteriële trombo-embolie (ATE) Flebitis, Bloedvataandoening, Epistaxis, Syncope	
Maag-darmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Buikpijn, Braken, Dyspepsie, Winderigheid, Gastritis, Diarree	Opgezette buik, Maagdarmaandoening, Vol gevoel, Hiatus hernia, Orale candidiasis, Constipatie, Droge mond	
Lever- en galaandoeningen			Galpijn, Cholecystitis	

Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne, Pruritus, Huiduitslag	Chloasma, Eczeem, Alopecia, Dermatitis acneiform, Droge huid, Erythema nodosum, hypertrichosis, Huidaandoening, Huidstriae, Contactdermatitis, Fotosensitieve dermatitis, Huidnodule	Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn, Pijn in extremiteit, Spierkrampen		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijn in de borst, Metrorragie*, Amenorroe	Vaginale candidiasis, Bekkenpijn, Borstvergroting, Fibrocystische borst, Uteriene / vaginale bloeding*, Genitale afscheiding, Opvliegers, Vaginitis, Menstruele aandoening, Dysmenorroe, Hypomenorroe, Menorragie, Vaginale droogte, Verdacht papanicolaou-uitstrijkje, Verminderd libido	Dyspareunie, Vulvovaginitis, Postcoïtale bloeding Onttrekkingsbloeding, Borstcyste, Borsthyperplasie, Borstneoplasma, Cervixpoliep, Endometriale atrofie, Eierstokcyste, Uteriene vergroting	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, Toegenomen transpiratie, Oedeem (Algemeen oedeem, Perifeer oedeem, Gezichtsoedeem)	Malaise	
Onderzoeken		Gewichtstoename	Gewichtsverlies	

* bloedingsonregelmatigheden die gewoonlijk afnamen tijdens voortgezette behandeling

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.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij vrouwen die COC's gebruiken en die worden besproken in rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:
veneuze trombo-embolieën
arteriële trombo-embolieën
Hypertensie;
Levertumoren;
Optreden of verslechtering van aandoeningen waarbij geen eenduidig verband is met het gebruik van COC's : De ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, uterien myoom, porfyrie, systemische lupus erythematodes, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom, cholestatische geelzucht;
Chloasma;
Bij acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het stoppen met het gebruik van COC's noodzakelijk zijn tot leverfunctiemarkers terugkeren tot normaal.
Exogene oestrogenen kunnen de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

De frequentie van diagnose van borstkanker is zeer licht verhoogd onder gebruiksters van COC's. Daar borstkanker zeldzaam is bij vrouwen onder de 40 jaar is de verhoging van het aantal gering in vergelijking met het totale risico van borstkanker. Het oorzakelijk verband met het gebruik van COC's is onbekend. Voor verdere informatie, zie rubrieken 4.3 en 4.4.

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
België:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg :
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Er is nog geen ervaring met overdosering met Daylette. Op basis van algemene ervaring met orale combinatie-anticonceptiva zijn symptomen die mogelijk kunnen optreden na een overdosis van actieve tabletten: misselijkheid, braken en onttrekkingsbloeding. Onttrekkingsbloeding kan zelfs optreden bij jonge meisjes, voor hun menarch, als ze per ongeluk dit geneesmiddel innemen. Er zijn geen antidota en verdere behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulatoren van het genitale stelsel, Progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties
ATC-code: G03AA12

Pearl Index voor falen van de methode: 0,41 (tweezijdige 95% betrouwbaarheidsbovenlimiet: 0,85). Totale Pearl Index (falen van methode + falen van patiënt): 0,80 (tweezijdige 95% betrouwbaarheidsbovenlimiet: 1,30)

Werkingsmechanisme
Het anticonceptie-effect van Daylette is gebaseerd op interactie van diverse factoren, waarvan de belangrijkste worden gezien als de ovulatieremming en veranderingen in het endometrium.

In een ovulatie-inhibitiestudie van 3 cycli waarbij drospirenon 3 mg / ethinylestradiol 0,020 mg in een 24-daags regime vergeleken werd met een 21-daags regime, was het 24-daags regime geassocieerd met een grotere onderdrukking van de follikelontwikkeling. Na het opzettelijk introduceren van doseringsfouten tijdens de derde cyclus van de behandeling, liet een groter deel van de vrouwen in het 21- daags regime ovariële activiteit, inclusief ontsnappingsovulaties, zien in vergelijking met de vrouwen in het 24-daags regime. Bij 91,8% van de vrouwen die het 24-daags regime gebruikten, kwam in de post-behandeling cyclus de ovariële activiteit terug op het niveau van voor de behandeling.

Daylette is een oraal combinatie-anticonceptivum met ethinylestradiol en het progestageen drospirenon. In een therapeutische dosering bezit drospirenon ook anti-androgene en milde antimineralocorticoïde eigenschappen. Het heeft geen oestrogene, glucocorticoïde en antiglucocorticoïde werking. Dit geeft drospirenon een farmacologisch profiel dat het natuurlijke hormoon progesteron het meest benadert.

Er zijn indicaties uit klinische onderzoeken dat de milde antimineralocorticoïde eigenschappen van drospirenon/ethinylestradiol resulteren in een mild antimineralocorticoïd effect.

Er zijn twee multicentrum, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd voor het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van drospirenon en ethinylestradiol bij vrouwen met matige acne vulgaris.

Na een behandeling van zes maanden vertoonde het gebruik van drospirenon/ethinylestradiol in vergelijking met placebo een statistisch significante vermindering van 15,6% (49,3% versus 33,7%) in ontstekingslesies, 18,5% (40,6% versus 22,1%) bij lesies zonder ontsteking en 16,5% (44,6% versus 28,1%) in totale lesietellingen. Daarnaast vertoonde een hoger percentage proefpersonen 11,8% (18,6% versus 6,8%), een 'schone' of 'bijna schone' beoordeling op de Static Global Assessment (ISGA) (Statische algemene beoordeling) schaal van de onderzoeker.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

• Drospirenon

Absorptie
Oraal toegediend drospirenon wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd. Maximale concentraties van de werkzame stof in serum van ongeveer 38 ng/mL worden bereikt na ongeveer 1 - 2 u na enkele inname. Biologische beschikbaarheid is tussen 76 en 85 %. Gelijktijdige inname van voedsel is niet van invloed op de biologische beschikbaarheid van drospirenon.

Distributie
Na orale toediening dalen de serumdrospirenonspiegels met een terminale halfwaardetijd van 31 u. Drospirenon wordt gebonden aan serumalbumine en bindt niet aan geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) of corticoïdbindend globuline (CBG). Slechts 3 - 5 % van de totale serumconcentraties van de werkzame stof is aanwezig als vrije steroïde. De door ethinylestradiol geïnduceerde verhoging van SHBG is niet van invloed op de serumproteïnebinding van drospirenon. Het gemiddelde schijnbare distributievolume van drospirenon is 3,7 ± 1,2 L/kg.

Biotransformatie
Drospirenon wordt uitgebreid gemetaboliseerd na orale toediening. De belangrijkste metabolieten in het plasma zijn de zuurvorm van drospirenon, gegenereerd door het openen van de lactonring, en het 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 klaringssnelheid van drospirenon in serum is 1,5 ± 0,2 mL/min/kg. Drospirenon wordt in onveranderde vorm alleen uitgescheiden in sporenhoeveelheden. De metabolieten van drospirenon worden uitgescheiden met de feces en urine met een excretieverhouding van ongeveer 1,2 tot 1,4. De halfwaardetijd van metabolietuitscheiding met de urine en feces is ongeveer 40 u.

Steady-state-condities
Tijdens een behandelingscyclus worden maximum steady-state concentraties van drospirenon in serum van ongeveer 70 ng/mL bereikt na een behandeling van ongeveer 8 dagen. Serumdrospirenonspiegels vermeerderden met een factor van ongeveer 3 als gevolg van de verhouding van terminale halfwaardetijd en doseringstussenpoos.

Speciale populaties
Effect van nierfunctiestoornis
Steady-state serumdrospirenonspiegels bij vrouwen met milde nierfunctiestoornis (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 nierfunctiestoornis (CLcr, 30 - 50 mL/min) in vergelijking met die bij vrouwen met normale nierfunctie. Behandeling met drospirenon werd ook goed verdragen door vrouwen met milde en matige nierfunctiestoornis. Behandeling met drospirenon vertoonde geen klinisch significant effect op serumkaliumconcentratie.

Effect van leverfunctiestoornis
In een onderzoek met een enkele dosis, was de orale klaring (CL/F) in vergelijking met die met een normale leverfunctie ongeveer 50% verlaagd bij vrijwilligers met matige leverfunctiestoornis. De opgemerkte daling in drospirenonklaring bij vrijwilligers met matige leverfunctiestoornis vertaalde zich niet in een schijnbaar verschil in termen van serumkaliumconcentraties. Zelfs in aanwezigheid van diabetes en gelijktijdige behandeling met spironolacton (twee factoren die een patiënt kunnen predisponeren voor hyperkaliëmie) werd geen verhoging van serumkaliumconcentraties boven de bovenlimiet van het normale bereik opgemerkt. Men kan concluderen dat drospirenon goed wordt getolereerd bij patiënten met milde of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B).

Etnische groepen
Er zijn geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetica van drospirenon of ethinylestradiol tussen Japanse en blanke vrouwen opgemerkt.

• Ethinylestradiol

Absorptie
Oraal ingenomen ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piekserumconcentraties van ongeveer 33 pg/mL worden bereikt binnen 1 - 2 uur na enkele orale toediening. Als gevolg van presystemische conjugatie en first-passmetabolisme is de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 60%. Gelijktijdige inname van voedsel verminderde de biologische beschikbaarheid van ethinylestradiol in ongeveer 25% van de onderzochte proefpersonen terwijl er bij de anderen geen verandering werd opgemerkt.

Distributie
Serumethinylestradiolspiegels dalen in twee fasen, de terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Ethinylestradiol wordt sterk, maar niet-specifiek gebonden aan serumalbumine (ongeveer 98,5%) en induceert een verhoging van de serumconcentraties van SHBG en corticoïdbindende globuline (CBG). Er werd een schijnbaar distributievolume van ongeveer 5 L/kg bepaald.

Biotransformatie
Ethinylestradiol is onderhevig aan een aanzienlijk darm- en hepatisch first-pass metabolisme. Ethinylestradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering, maar er wordt een grote verscheidenheid aan gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd en deze zijn aanwezig als vrije metabolieten en als conjugaten met glucuroniden en sulfaat. De metabole klaringssnelheid van ethinylestradiol is ongeveer 5 mL/min/kg.

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

Eliminatie
Ethinylestradiol wordt niet in een significante mate in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten van ethinylestradiol worden uitgescheiden in een urine- tot galverhouding van 4:6. De halfwaardetijd van metabolietuitscheiding is ongeveer 1 dag.

Steady-state-condities
Steady-state-condities worden bereikt tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus en serumspiegels van ethinylestradiol accumuleren met een factor van ongeveer 2,0 tot 2,3.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij laboratoriumdieren bleven de effecten van drospirenon en ethinylestradiol beperkt tot die, die in verband worden gebracht met de erkende farmacologische werking. Met name reproductietoxiciteitsonderzoeken onthulden embryotoxische en foetotoxische effecten bij dieren die worden gezien als soortspecifiek. Bij blootstellingen die de dosis bij gebruikers van drospirenon/ethinylestradiol overschrijden, werden effecten op geslachtelijke differentiatie opgemerkt bij ratfoetussen, maar niet bij apen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern (werkzaam):
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Maïszetmeel, voorgegelatiniseerd
Macrogol-poly(vinylalcohol) geënt copolymeer
Magnesiumstearaat

Filmomhulling (werkzaam):
Poly(vinylalcohol)
Titaandioxide (E171)
Talk
Macrogol 3350
Lecithine (soja)

Tabletkern (placebo):
Cellulose, microkristallijne
Lactose
Maïszetmeel, voorgegelatiniseerd
Magnesiumstearaat
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij

Filmomhulling (placebo:
Poly(vinylalcohol)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350.
Talk
Indigokarmijn (E132)
Chinolinegeel (E104)
IJzeroxidezwart (E172)
Zonnegeel FCF (E110)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Daylette 0,02 mg/3 mg filmomhulde tabletten (24 actieve en 4 placebo filmomhulde tabletten) worden verpakt in PVC/PE/PVDC-Al blisterverpakkingen (kleurloos, transparant). De blisterverpakkingen zijn verpakt in kartonnen dozen, tesamen met een patiëntenbijsluiter, een etui voor bewaring en weekdagsticker(s).

Verpakkingsgrootten:
1×(24+4) filmomhulde tabletten
3×(24+4) filmomhulde tabletten
6×(24+4) filmomhulde tabletten
13×(24+4) filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Boedapest
Hongarije

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

BE414766

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 29/02/2012
Datum van verlenging van de vergunning: 28/01/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2025
1

[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