1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Drosana 30 0,03 mg / 3 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,03 mg ethinylestradiol en 3 mg drospirenon.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 48,17 mg lactosemonohydraat en 0,07 mg sojalecithine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte of bijna witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet. Aan één kant met gravering: “G63”, de andere kant heeft geen gravering. Diameter: ongeveer 6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Drosana 30 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 Drosana 30 zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening
Oraal gebruik

Dosering

Hoe wordt Drosana 30 ingenomen
De tabletten moeten dagelijks op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, indien nodig met wat vloeistof, in de op de blisterverpakking aangegeven volgorde. Gedurende 21 opeenvolgende dagen moet één tablet per dag worden ingenomen. Elke volgende verpakking wordt begonnen na een tabletvrije tussenpoos van 7 dagen, gedurende welke tijd gewoonlijk een onttrekkingsbloeding optreedt. Deze begint gewoonlijk 2-3 dagen na de laatste tablet en is mogelijk nog niet voorbij voordat wordt gestart met de volgende verpakking.

Hoe wordt begonnen met het innemen van Drosana 30

– *Geen eerder gebruik van een hormonaal anticonceptivum (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).

– *Overschakeling van een ander hormonaal combinatie-anticonceptivum (oraal combinatie-anticonceptivum (COC), vaginale ring of transdermale pleister)*
De vrouw dient bij voorkeur op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die de werkzame stoffen bevat) van haar vorige COC te beginnen met Drosana 30, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije tussenpoos of de tussenpoos met placebotabletten van haar voorgaande COC. In het geval dat een vaginale ring of een transdermale pleister is gebruikt, dient de vrouw bij voorkeur te starten met Drosana 30 op de dag van verwijdering, maar niet later dan de dag waarop de volgende ring of pleister zou moeten worden geplaatst.

– *Bij overschakelen 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 bovendien een 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 met Drosana 30 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 bovendien een 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

Wanneer de vrouw **minder dan 12 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 12 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. 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:

– *Week 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 tijd. Daarnaast dient gedurende de volgende 7 dagen een aanvullende barrièremethode zoals een condoom te worden toegepast. 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 gebruikelijke tabletvrije tussenpoos zitten, hoe hoger het risico op een zwangerschap is.

– *Week 2*
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 tijd. 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 extra voorzorgen te nemen.

– *Week 3*
Het risico van verminderde betrouwbaarheid dreigt door de naderende tabletvrije tussenpoos van 7 dagen. Door het schema voor het innemen van de tabletten aan te passen kan verminderde anticonceptiebescherming echter nog steeds worden voorkomen. Door zich te houden aan een van de volgende twee opties is het daarom niet nodig extra anticonceptievoorzorgen te nemen, op voorwaarde dat de vrouw haar 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 tijd. De volgende blisterverpakking moet worden gestart zodra de huidige blisterverpakking is gebruikt, d.w.z. er dient geen ruimte te zitten tussen de verpakkingen. Het is niet waarschijnlijk dat de vrouw vóór

het einde van de tweede verpakking een onttrekkingsbloeding krijgt, maar zij kan wat spotting of doorbraakbloeding ondervinden op de dagen waarop zij tabletten inneemt.

2. Men kan de vrouw ook adviseren te stoppen met het innemen van tabletten uit de huidige blisterverpakking. Dan moet ze een tabletvrije tussenpoos van maximaal 7 dagen hebben, inclusief de dagen waarop ze de tablet(ten) heeft gemist en vervolgens doorgaan met de volgende blisterverpakking.

Wanneer een vrouw tabletten heeft gemist en vervolgens geen onttrekkingsbloeding krijgt in de eerste normale tabletvrije tussenpoos, 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 tablet wordt gebraakt, dient zo snel mogelijk een nieuwe (vervangende) tablet te worden ingenomen. De nieuwe tablet dient indien mogelijk binnen 12 uur na de gebruikelijke tijd van innemen van de tablet te worden ingenomen. Wanneer er meer dan 12 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
Voor het uitstellen van een menstruatie dient de vrouw door te gaan met een volgende blisterverpakking Drosana 30 zonder een tabletvrije tussenpoos. De verlenging kan zo lang worden voortgezet als men wil tot het einde van de tweede verpakking.
Gedurende de verlenging kan de vrouw doorbraakbloeding of spotting ondervinden. Vervolgens wordt regelmatig innemen van Drosana 30 na de gebruikelijke tussenpoos van 7 tabletvrije dagen hervat.

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 de komende tabletvrije tussenpoos 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).

Pediatrische patiënten
Drosana 30 is uitsluitend geïndiceerd na de menarche. Op grond van epidemiologische gegevens verzameld over meer dan 2.000 adolescente vrouwen jonger dan 18 jaar, zijn er geen gegevens die erop wijzen dat de veiligheid en doeltreffendheid in deze jonge leeftijdsgroep verschilt van wat hierover bekend is bij vrouwen die ouder zijn dan 18 jaar.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC’s) mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Wanneer een van de condities zich voor het eerst voordoet tijdens het gebruik van CHC’s, dient onmiddellijk te worden gestopt met het product.

- 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 anamnese 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)
- Niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Overgevoeligheid voor pinda of soja

Drosana 30 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 Drosana 30 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 Drosana 30 moet worden gestaakt.

In geval van een vermoede of bevestigde VTE of ATE, moet het gebruik van CHC's worden stopgezet. Indien er een antistollingsbehandeling wordt gestart, moet er met een andere adequate anticonceptiemethode worden begonnen, vanwege de teratogene werking van de antistollingsbehandeling (cumarinen).

- Stoornissen van 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 Drosana 30, 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 Drosana 30, 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.**

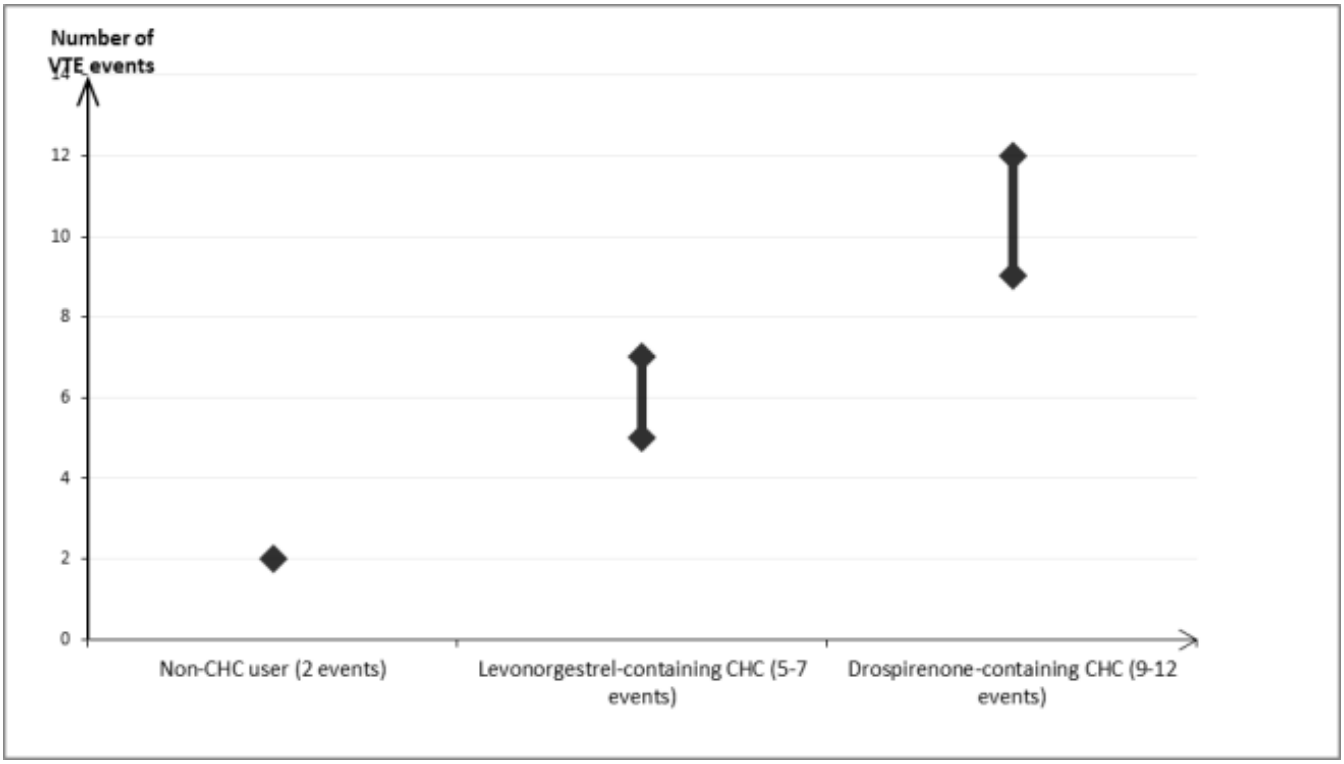
Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie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

Drosana 30 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 Drosana 30 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). Drosana 30 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 vertekenende 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 gemeld en nog wat nog zeldzamer is, maligne levertumoren zijn gerapporteerd 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 van COC's in hogere doses (0,05 mg ethinylestradiol) wordt het risico van endometrium- en eierstokkanker verlaagd. Of dit ook betrekking heeft 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 zijn bij sommige patiënten met milde of matige nierfunctiestoornis en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen stegen serumkaliumspiegels echter iets, maar niet significant, tijdens het gebruik van drospirenon. Daarom wordt geadviseerd serumkalium te controleren tijdens de eerste behandelingscyclus bij patiënten met nierinsufficiëntie en een serumkalium voor de behandeling in het hogere referentiebereik 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 rapporten 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 overtuigend: 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 Drosana 30 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 Drosana 30, 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 worden verminderd wanneer bijv. tabletten worden gemist (zie rubriek 4.2), bij maagdarmstelselaandoeningen (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 paar 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 tabletvrije tussenpoos. 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 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
Dit geneesmiddel bevat 48,17 lactosemonohydraat per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Dit geneesmiddel bevat 0,070 mg sojalecithine per tablet. Patiënten met overgevoeligheid voor pinda's of soja mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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 Drosana 30 overstappen op een alternatieve methode van anticonceptie (bijv. anticonceptie met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen begint. Drosana 30 kan weer gestart worden 2 weken na het afronden van de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen.

Farmacokinetische interacties

- Effecten van andere geneesmiddelen op Drosana 30

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die de microsomale enzymen induceren, wat kan leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen en vervolgens tot doorbraakbloeding en/of falen van de anticonceptiva.

Management
Enzyminductie kan al na enkele dagen behandeling worden waargenomen. Maximale enzyminductie wordt doorgaans binnen enkele weken gezien. Na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel kan de enzyminductie gedurende 4 weken aanhouden.

Kortetermijnbehandeling
Vrouwen die behandeld worden met enzyminducerende geneesmiddelen moeten tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode gebruiken naast het COC. De barrièremethode moet tijdens de volledige duur van de gelijktijdige behandeling met het geneesmiddel worden gebruikt en gedurende 28 dagen na stopzetting van het geneesmiddel. Als de behandeling met het geneesmiddel nog voortduurt wanneer alle tabletten in de COC-verpakking zijn ingenomen, moet meteen na deze verpakking met de volgende verpakking van het COC worden begonnen, zonder de gebruikelijke tabletvrije tussenpoos.

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

De volgende interacties werden gemeld in de literatuur.

Stoffen die de klaring van COC's verhogen (verminderde werkzaamheid van COC's door enzyminductie), bijv.:
Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en hiv-medicatie, ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van COC's:
Bij gelijktijdige toediening met COC's kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, met inbegrip van combinaties met HCV-remmers, de plasmaconcentratie van oestrogeen of progestines verhogen of verlagen. Het netto effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom dient de voorschrijfinformatie van de comedicatie voor hiv-/HCV te worden geraadpleegd om mogelijke interacties en alle relevante aanbevelingen na te gaan. In geval van twijfel dienen vrouwen die behandeld worden met proteaseremmers of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors een aanvullende barrièremethode voor anticonceptie te 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.

- Effect van Drosana 30 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 vivo* interactie-onderzoeken bij vrouwelijke vrijwilligers die omeprazol, simvastatine of 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 interactie

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 Drosana 30 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
Drosana 30 is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap.

Wanneer zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Drosana 30, dient het preparaat onmiddellijk gestaakt te worden. Uitgebreide epidemiologische onderzoeken hebben noch een verhoogd risico van geboorte-afwijkingen 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 geen aanwijzing gegeven voor werkelijke bijwerkingen 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 Drosana 30 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 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.

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

Zie rubriek 4.4 voor ernstige bijwerkingen bij gebruiksters van COC's.

De volgende ongewenste geneesmiddelenreacties zijn gerapporteerd tijdens gecombineerd gebruik van drospirenon en ethinylestradiol (3 mg/0,03 mg)

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	**Frequentie van bijwerkingen**			
	Vaak ≥1/100 tot < 1/10	**Soms** ≥1/1000 tot < 1/100	**Zelden** ≥1/10.000 tot < 1/1000	**Niet bekend** (kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens)
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid, astma	Verergering van de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Psychische stoornissen	depressieve stemming	verhoogde libido, verminderde libido		
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn			
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			hypoacusis	
Bloedvataandoeningen	migraine	hypertensie, hypotensie	veneuze trombo-embolische aandoeningen (VTE) / arteriële trombo-embolische aandoeningen (ATE)	
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid	braken, diarree		
Huid- en onderhuidaandoeningen		acne, eczeem, pruritus, alopecia	erythema nodosum, erythema multiforme	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	menstruele aandoeningen, intermenstruele bloeding, borstpijn, gevoelige borsten, vaginale afscheiding, vulvovaginale candidiase	vergrote borsten, vaginale infectie	uitscheiding uit borst	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		vloeistofretentie, gewichtstoename, gewichtsafname		

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 worden hierboven besproken in rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik":
- Veneuze trombo-embolische aandoeningen
- Arteriële trombo-embolische aandoeningen
- Hypertensie
- Levertumoren
- Optreden of verslechtering van aandoeningen waarvoor verband met het gebruik van COC's niet overtuigend is: 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 totdat leverfunctiemarkers terugkeren naar normaal.
– Exogene oestrogenen kunnen de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

De frequentie van diagnose van borstkanker is miniem 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 rubriek 4.3 en 4.4.

Interacties
Doorbraakbloeding en/of falen van de anticonceptie kunnen een gevolg zijn van interacties van andere geneesmiddelen (enzyminduceerders) met orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

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

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 Drosana 30. Op basis van algemene ervaring met orale combinatie-anticonceptiva zijn symptomen van een overdosis die mogelijk kunnen optreden: misselijkheid en braken, en onttrekkingsbloeding. Onttrekkingsbloeding kan zelfs optreden bij 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: 0,09 (tweezijdige 95% betrouwbaarheidsbovenlimiet: 0,32).
Totale Pearl Index (falen van methode + falen van patiënt): 0,57 (tweezijdige 95% betrouwbaarheidsbovenlimiet: 0,90).

Werkingsmechanisme
Het anticonceptie-effect van Drosana 30 is gebaseerd op interactie van diverse factoren, waarvan de belangrijkste worden gezien als de ovulatieremming en veranderingen in het endometrium.

Drosana 30 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 resulteren in een mild antimineralocorticoïd effect.

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 uur na enkele inname. Biologische beschikbaarheid van drospirenon is tussen 76 en 85%. Gelijktijdige inname van voedsel is niet van invloed op de biologische beschikbaarheid van drospirenon.

Distributie
Na orale toediening nemen de serumdrospirenonspiegels in twee fasen af, met terminale halfwaardetijden van 31 uur. Drospirenon is gebonden aan serumalbumine en bindt niet aan geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) of corticoïdebindend 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 extensief 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 de maximale steady-state concentraties van drospirenon in serum van ongeveer 70 ng/mL bereikt na een behandeling van ongeveer acht 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 (CLcr > 80 ml/min). 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 de drospirenon goed wordt getolereerd bij patiënten met mild of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B).

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

– Ethinylestradiol

Absorptie
Ethinylestradiol wordt na ingestie snel en volledig geabsorbeerd. Na toediening van 30 µg worden piekplasmaconcentraties van 100 pg/mL 1-2 uur na opname bereikt. Ethinylestradiol ondergaat een uitgebreid first-pass effect, hetgeen een grote inter-individuele variatie vertoont. De absolute biologische beschikbaarheid is ong. 45%.

Distributie
Ethinylestradiol heeft een schijnbaar distributievolume van 5 L/kg en binding aan plasmaproteïnen is ong. 98%. Ethinylestradiol induceert de leversynthese van SHBG en CBG. Tijdens behandeling met 30 µg ethinylestradiol neemt de plasmaconcentratie van SHBG toe van 70 tot ongeveer 350 nmol/L.
Ethinylestradiol passeert in kleine hoeveelheden in borstvoeding (0,02% van de dosis).

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

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

Eliminatie
Ethinylestradiol wordt niet in 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. De eliminatiehalfwaardetijd is 20 uur.

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 1,4 tot 2,1.

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 van gebruiksters van drospirenon en ethinylestradiol overschrijden, werden effecten op geslachtelijke differentiatie opgemerkt bij ratfoetussen, maar niet bij apen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Lactosemonohydraat
Voorgegelatineerd maïszetmeel
Maïszetmeel
Povidon K-25
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:
Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
Talk (E553b)
Macrogol 3350
Lecithine (soja)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Drosana 30 0,03 mg/3 mg filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/aluminium kalenderblisterverpakking (kleurloos, transparant). De blisterverpakkingen worden verpakt in een vouwdoos met in elke doos een etui voor bewaring.

Verpakkingsgrootten:
1 x 21 filmomhulde tabletten
3 x 21 filmomhulde tabletten
6 x 21 filmomhulde tabletten
13 x 21 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.
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 VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE410164

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24/01/2012
Datum van verlengering van de vergunning: 28/01/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2025
Datum van goedkeuring : 02/2025

[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