SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Drospibel 0,02 mg/3 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 0,02 mg ethinylestradiol en 3 mg drospirenon.

Hulpstof met bekend effect:
elke filmomhulde tablet bevat 44 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Roze, ronde filmomhulde tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening: oraal gebruik

Dosering

Hoe Drospibel innemen

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof, in de volgorde die staat aangegeven op de blisterverpakking. Gedurende 21 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. Elke volgende verpakking wordt gestart na een tabletvrije periode van 7 dagen, waarin meestal een dervingsbloeding optreedt. Deze begint doorgaans op dag 2-3 na de laatste tablet en is mogelijk nog niet gestopt wanneer de volgende verpakking wordt gestart.

Hoe met Drospibel starten

- Geen voorafgaand gebruik van hormonale anticonceptiva (gedurende de vorige maand)

De vrouw moet op dag 1 van haar natuurlijke cyclus (d.w.z. de eerste dag van haar menstruatie) beginnen met de inname van de tabletten.

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

De vrouw moet Drospibel bij voorkeur starten op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die werkzame stoffen bevat) van haar vorige COC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode of het interval met placebotabletten van haar vorige COC. In het geval dat een vaginale ring of een transdermale pleister werd gebruikt, moet de vrouw bij voorkeur met Drospibel starten op de dag van verwijdering, maar uiterlijk op de dag waarop de volgende vaginale ring of transdermale pleister moest worden aangebracht.

- Overschakelen van een methode met alleen progestageen (pil met alleen progestageen, injectie, implantaat) of van een spiraaltje (IUS) dat progestageen afgeeft.

De vrouw kan op elke willekeurige dag overschakelen van een pil met alleen progestageen (van een implantaat of een IUD op de dag van verwijdering, van een injectie op de dag dat de volgende injectie moest worden gegeven) maar moet in al deze gevallen het advies krijgen om tevens een aanvullende barrièremethode te gebruiken gedurende de eerste 7 dagen waarop ze een tablet Drospibel inneemt.

- Na een miskraam/abortus in het eerste trimester

De vrouw mag meteen starten. Als ze dat doet, hoeft ze geen aanvullende anticonceptiemaatregelen te treffen.

- Na een bevalling of een miskraam/abortus in het tweede trimester

Vrouwen moeten het advies krijgen om te starten op dag 21 tot 28 na de bevalling of miskraam/abortus in het tweede trimester. Als de vrouw later start, moet ze het advies krijgen om tevens een barrièremethode te gebruiken gedurende de eerste 7 dagen. Maar als er al geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, moet een zwangerschap worden uitgesloten of moet de vrouw haar eerste menstruatie afwachten voordat zij met het COC kan starten.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Aanpak bij gemiste tabletten

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

Als ze **meer dan 12 uur** te laat is met de inname van een tablet, kan de anticonceptieve bescherming verminderd zijn. De aanpak bij gemiste tabletten kan worden gebaseerd op de volgende twee basisregels:

1. de inname van de tabletten mag nooit langer dan 7 dagen worden onderbroken
2. de tabletten moeten 7 dagen ononderbroken worden ingenomen om een adequate suppressie van de hypothalamus-hypofyse-ovariumas te verkrijgen.

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

- **Week 1**

De gebruikster moet de laatste gemiste tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook als dit betekent dat ze twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Ze gaat dan door met het innemen van de tabletten op het gebruikelijke tijdstip. Daarnaast moet er gedurende de volgende 7 dagen een aanvullende

barrièremethode zoals een condoom worden gebruikt. Als er in de voorafgaande 7 dagen geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, moet de mogelijkheid van een zwangerschap worden overwogen. Hoe meer tabletten er zijn overgeslagen en hoe dichter bij het gebruikelijke tabletvrije interval, hoe hoger het risico op een zwangerschap.

- **Week 2**

De gebruikster moet de laatste gemiste tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook als dit betekent dat ze twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Ze gaat dan door met het innemen van de tabletten op het gebruikelijke tijdstip. Indien de vrouw de tabletten gedurende de 7 dagen voor de eerste gemiste tablet correct heeft ingenomen, zijn aanvullende anticonceptieve maatregelen niet nodig. Als ze echter meer dan 1 tablet heeft overgeslagen, moet de vrouw het advies krijgen om gedurende 7 dagen aanvullende anticonceptieve maatregelen te nemen.

- **Week 3**

Er bestaat een risico op verminderde betrouwbaarheid, gezien het aankomende tabletvrije interval van 7 dagen. Door het schema voor de inname van de tabletten aan te passen, kan een verminderde betrouwbaarheid echter nog worden voorkomen.

- Als een van de twee volgende opties wordt gevolgd, zijn aanvullende anticonceptieve maatregelen overbodig, vooropgesteld dat de vrouw gedurende de 7 dagen voorafgaand aan de eerste gemiste tablet alle tabletten correct heeft ingenomen.
- Als dat niet het geval is, moet ze de eerste van beide opties kiezen en tevens aanvullende maatregelen treffen gedurende de volgende 7 dagen.

1. De gebruikster moet de laatste gemiste tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook als dit betekent dat ze twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Ze gaat dan door met het innemen van de tabletten op het gebruikelijke tijdstip. De volgende blisterverpakking moet worden gestart zodra de huidige blisterverpakking is uitgenomen, d.w.z. dat er geen onderbreking wordt ingelast tussen de twee verpakkingen. De gebruikster zal waarschijnlijk geen dervingsbloeding krijgen voor het einde van de tweede verpakking, maar ze kan spotting of een doorbraakbloeding krijgen op dagen waarop ze tabletten inneemt.

2. De vrouw kan ook het advies krijgen om met de inname van de tabletten in de huidige blisterverpakking te stoppen. Ze moet dan een tabletvrij interval van maximaal 7 dagen aanhouden, met inbegrip van de dagen waarop ze tabletten heeft gemist, en vervolgens doorgaan met de volgende blisterverpakking.

Als de vrouw tabletten heeft gemist en vervolgens geen dervingsbloeding krijgt in het eerste normale tabletvrije interval, moet de mogelijkheid van een zwangerschap worden overwogen.

Advies in geval van gastro-intestinale stoornissen

In geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bv. braken of diarree) is de absorptie mogelijk onvolledig en moeten er aanvullende anticonceptieve maatregelen worden getroffen.

- Als binnen 3-4 uur na inname van de tablet braken optreedt, moet er zo spoedig mogelijk een nieuwe (vervangende) tablet worden ingenomen. De nieuwe tablet moet indien mogelijk binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van de inname van de tablet worden ingenomen.
- Als er meer dan 12 uur verstrijken, is het advies voor gemiste tabletten van toepassing, zoals beschreven in rubriek 4.2 ‘Aanpak bij gemiste tabletten’.

Als de vrouw haar normale schema voor de inname van de tabletten niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere blisterverpakking nemen.

Hoe een dervingsbloeding uitstellen

Om een menstruatie uit te stellen moet de vrouw doorgaan met een andere blisterverpakking van Drospibel, zonder een tabletvrij interval. De verlenging kan zo lang als gewenst worden voortgezet, tot het einde van de tweede verpakking. Tijdens de verlenging kan de vrouw een doorbraakbloeding of spotting vertonen. De normale inname van Drospibel wordt vervolgens hervat na het gebruikelijke tabletvrije interval van 7 dagen.

Om haar menstruatie naar een andere dag van de week te verschuiven dan de vrouw gewend is met haar huidige schema, kan ze het advies krijgen om haar volgende tabletvrije interval in te korten met het aantal dagen dat ze wenst. Hoe korter het interval, hoe hoger de kans dat ze geen dervingsbloeding krijgt en dat ze tijdens de volgende verpakking een doorbraakbloeding en spotting krijgt (net als bij het uitstellen van een menstruatie).

Aanvullende informatie over speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten
<Drospibel> is uitsluitend geïndiceerd na de menarche.

Ouderen
<Drospibel> is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met leverinsufficiëntie
<Drospibel> is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leveraandoeningen. Zie ook rubriek 4.3 en 5.2.

Patiënten met nierinsufficiëntie
<Drospibel> is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen. Zie ook rubriek 4.3 en 5.2.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) mogen bij de volgende aandoeningen niet worden gebruikt. Mocht een van deze aandoeningen voor het eerst optreden tijdens het gebruik van CHC's dan moet de inname van het product onmiddellijk worden stopgezet.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
  - Veneuze trombo-embolie – huidige VTE (inname van antistollingsmiddelen) of een voorgeschiedenis daarvan (bv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, zoals APC-resistentie (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
  - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
  - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie als gevolg van de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
  - Arteriële trombo-embolie – huidige arteriële trombo-embolie, voorgeschiedenis van arteriële trombo-embolie (bv. myocardinfarct) of een prodromale aandoening (bv. angina pectoris)
  - Cerebrovasculaire ziekte – huidige beroerte, voorgeschiedenis van beroerte of een prodromale aandoening (bv. transiënte ischemische aanval, TIA)
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, zoals 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 één ernstige risicofactor zoals:
  - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
  - ernstige hypertensie
  - ernstige dyslipoproteïnemie
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van ernstig leverlijden zo lang de leverfunctiewaarden nog niet genormaliseerd zijn
- Ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van levertumoren (goedaardige of kwaadaardige)
- Bekende of vermoede kanker die door geslachtshormonen wordt beïnvloed (bv. van de geslachtshormonen of de borsten)
- Niet gediagnosticeerde vaginale bloeding
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Drospibel is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir en dasabuvir of glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

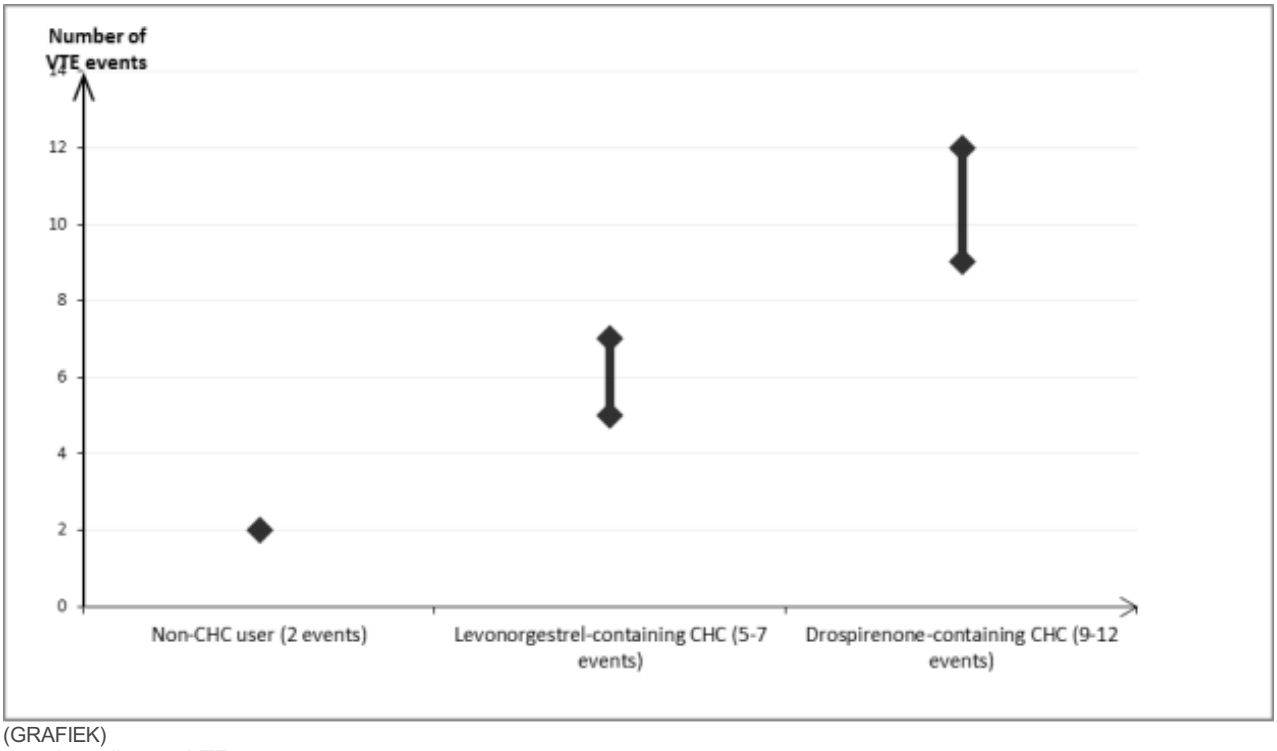
- Indien een van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig is, dient de geschiktheid van Drospibel met de vrouw te worden besproken.
- In geval van verergering of een eerste optreden van een van deze aandoeningen of risicofactoren, dient de vrouw het advies te krijgen contact op te nemen met haar arts om te bepalen of het gebruik van Drospibel moet worden stopgezet.
- In geval van een vermoede of bevestigde VTE of ATE, moet het gebruik van het CHC worden stopgezet. Indien er een antistollingsbehandeling wordt ingesteld, dient er een adequate alternatieve anticonceptie te worden gestart gezien de teratogeniteit van anticoagulantia (cumarinen).

Circulatoire aandoeningen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
Het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten worden in verband gebracht met het laagste risico op VTE. Met andere producten zoals Drospibel kan het risico tot tweemaal zo hoog zijn. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico op VTE mag uitsluitend genomen worden nadat dit met de vrouw is besproken, om er zeker van te zijn dat ze begrijpt dat Drospibel haar risico op VTE verhoogt, hoe haar bestaande risicofactoren dit risico beïnvloeden, en dat haar risico op VTE het hoogst is gedurende het eerste jaar van gebruik. Er zijn ook enkele aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer een CHC na een onderbreking van 4 weken of langer wordt hervat.**

Bij vrouwen die geen CHC gebruiken en die niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Maar het risico kan bij elke individuele vrouw veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).
Naar schatting[1] zullen van de 10.000 vrouwen die een CHC met drospirenon gebruiken, 9 tot 12 vrouwen een VTE ontwikkelen over een periode van één jaar, vergeleken met ongeveer 6[2] vrouwen die een CHC met levonorgestrel gebruiken.
In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar minder dan het aantal dat wordt verwacht gedurende zwangerschap of de postpartumperiode.
VTE kan in 1-2% van de gevallen fataal zijn.

Aantal gevallen van VTE per 10.000 vrouwen in één jaar



(GRAFIEK)
Aantal gevallen van VTE
Niet-gebruikster van CHC (2 gevallen)
Levonorgestrel bevattend CHC (5-7 gevallen)
Drospirenon bevattend CHC (9-12 gevallen)

Bij CHC-gebruiksters werd in uiterst zeldzame gevallen trombose gemeld in andere bloedvaten, bijvoorbeeld van de lever, het mesenterium, de nieren of in de aders en slagaders van het netvlies.

Risicofactoren voor VTE
Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij CHC-gebruiksters kan substantieel verhoogd zijn als een vrouw additionele risicofactoren heeft, vooral als ze meerdere risicofactoren heeft (zie tabel).
Drospibel is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een hoog risico heeft op een veneuze trombose (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 moet haar totale risico op VTE in overweging worden genomen. Als de baten-risicobalans negatief geacht wordt, mag een CHC niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m²)	Het risico stijgt substantieel naarmate de BMI hoger is. Dient vooral in overweging te worden genomen als er nog andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, operatie van de benen of het bekken, neurochirurgie of zwaar trauma Opm.: tijdelijke immobilisatie waaronder vliegreizen >4 uur kan eveneens een risicofactor zijn voor VTE, vooral bij vrouwen met nog andere risicofactoren	In deze situaties wordt aangeraden het gebruik van de pil te staken (in geval van electieve chirurgie minstens vier weken van tevoren) en deze pas 2 weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er moet een andere anticonceptiemethode worden gebruikt om een ongewenste zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling moet worden overwogen als het gebruik van Drospibel niet vooraf werd gestaakt.
Positieve familiale voorgeschiedenis (veneuze trombo-embolie is ooit opgetreden bij een broer/zus of ouder, vooral op een relatief jonge leeftijd, bv. jonger dan 50 jaar).	Als een erfelijke predispositie wordt vermoed, dient de vrouw naar een specialist te worden verwezen voor advies voordat besloten wordt een CHC te gebruiken.
Andere medische aandoeningen die in verband gebracht worden 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 spataders en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose. Er moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie gedurende de zwangerschap en vooral tijdens het 6 weken durende puerperium (voor informatie over 'Zwangerschap en borstvoeding', zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de gezondheidswerker in te lichten dat ze een CHC gebruikt.
Mogelijke symptomen van diepe veneuze trombose (DVT) zijn:
- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been,
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen gevoeld wordt bij het staan of lopen,
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been; rode of verkleurde huid op het been.

Mogelijke symptomen van een longembolie (PE) zijn:
- plotseling optreden van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling optreden van hoest, mogelijk gepaard gaand met hemoptoë;
- scherpe pijn op de borst;
- ernstige ijlhoofdigheid of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bv. 'kortademigheid', 'hoesten') zijn niet-specifiek en kunnen verkeerd worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bv. luchtweginfecties).
Andere mogelijke tekenen van een vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en een lichte blauwe verkleuring van een lidmaat.
Als er een occlusie optreedt in het oog, kunnen de symptomen uiteenlopen van pijnloos wazig zien met mogelijk progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
In epidemiologische studies werd het gebruik van CHC's in verband gebracht met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of een cerebrovasculair accident (bv. transiënte ischemische aanval, beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een fatale afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE
Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of een cerebrovasculair accident bij CHC-gebruiksters is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie tabel). Drospibel is gecontra-indiceerd indien een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft die haar risico op arteriële trombose verhogen (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de toename van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren - in dit geval moet haar totale risico in overweging worden genomen. Als de baten-risicobalans negatief wordt geacht, mag een CHC niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen moeten het advies krijgen om niet te roken als ze een CHC willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen een dringend advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode te gebruiken.
Hypertensie	
Obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m^2)	Het risico stijgt substantieel naarmate de BMI stijgt. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren.
Positieve familiale voorgeschiedenis (arteriële trombo-embolie is ooit opgetreden bij een broer/zus of ouder, vooral op een relatief jonge leeftijd, bv. jonger dan 50 jaar).	Als een erfelijke predispositie wordt vermoed, dient de vrouw naar specialist te worden verwezen voor advies voordat besloten wordt een CHC te gebruiken
Migraine	Een stijging van de frequentie of de ernst van migraine tijdens CHC-gebruik (mogelijk een voorbode van een cerebrovasculair voorval) kan een reden zijn voor onmiddellijke stopzetting
Andere medische aandoeningen die in verband gebracht worden met vasculaire bijwerkingen	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

Symptomen van ATE
Vrouwen moeten het advies krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de gezondheidswerker te informeren dat ze een CHC gebruiken.
Mogelijke symptomen van een cerebrovasculair accident zijn:
- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van het gezicht, een arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge problemen met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, problemen met spreken of begrijpen;
- plotselinge problemen met zien in één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- bewustzijnsverlies of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Voorbijgaande symptomen wijzen erop dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.

Mogelijke symptomen van een myocardinfarct (MI) zijn:
- pijn, ongemak, drukkend, zwaar, beklemmend of vol gevoel in de borst, arm, of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- een vol gevoel, indigestie of naar adem snakken;
- zweten, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Tumoren
In sommige epidemiologische studies werd een verhoogd risico op baarmoederhalskanker gemeld bij vrouwen die een COC op lange termijn gebruikten (>5 jaar), maar er blijft nog discussie bestaan over de mate waarin deze bevinding toe te schrijven is aan de vertekenende effecten van seksueel gedrag en andere factoren zoals het humaan papillomavirus (HPV).

In een meta-analyse van 54 epidemiologische studies werd gemeld dat vrouwen die op dat moment een COC gebruikten een ietwat verhoogd relatief risico (RR = 1,24) op borstkanker hadden. Het extra risico verdwijnt geleidelijk in de loop van een periode van 10 jaar na staken van het COC-gebruik. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra aantal gevallen van borstkanker bij huidige en recente COC-gebruiksters laag in verhouding tot het totale risico op borstkanker. Deze studies leveren geen bewijs voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen patroon van een verhoogd risico kan te wijten zijn aan een vroegtijdigere diagnose van borstkanker bij COC-gebruiksters, de biologische effecten van COC's of een combinatie van beide. Gevallen van borstkanker die gediagnosticeerd werden bij vrouwen die ooit een COC gebruikt hebben, zijn klinisch vaak minder ver gevorderd dan de kankers die gediagnosticeerd werden bij vrouwen die nooit een COC gebruikt hebben.

In zeldzame gevallen zijn goedaardige levertumoren, en in nog zeldzamere gevallen, kwaadaardige levertumoren gemeld bij gebruiksters van COC's. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Indien vrouwen die een COC gebruiken ernstige pijn in de bovenbuik, vergroting van de lever of tekenen van een intra-abdominale bloeding vertonen, dient bij de differentiële diagnose rekening te worden gehouden met een levertumor.
Bij gebruik van hoger gedoseerde COC's (50 µg ethinylestradiol) is het risico op endometrium- en ovariumkanker verminderd. Of dit ook geldt voor de lager gedoseerde COC's, moet nog worden bevestigd.

Andere aandoeningen
Het progestine in Drospibel is een aldosteronantagonist met kaliumsparende eigenschappen. In de meeste gevallen valt een stijging van de kaliumconcentratie niet te verwachten. In een klinische studie stegen de serumkaliumconcentraties echter licht, maar niet significant, bij sommige patiënten met een lichte of matige nierinsufficiëntie die drospirenon innamen en gelijktijdig kaliumsparende geneesmiddelen kregen. Daarom wordt aanbevolen de serumkaliumspiegels tijdens de eerste behandelingscyclus te controleren bij patiënten die nierinsufficiëntie hebben en die

voorafgaand aan de behandeling een hoge serumkaliumspiegel hadden, en vooral tijdens gelijktijdig gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen. Zie ook rubriek 4.5.

Vrouwen met hypertriglyceridemie, of een familiale voorgeschiedenis hiervan, hebben mogelijk een verhoogd risico op pancreatitis tijdens gebruik van een COC.

Hoewel er geringe stijgingen van de bloeddruk werden waargenomen bij veel vrouwen die COC's innemen, komen klinisch relevante stijgingen zelden voor. Alleen in deze zeldzame gevallen is een onmiddellijke stopzetting van het gebruik van een COC gerechtvaardigd. Indien tijdens het gebruik van een COC, bij een vooraf bestaande hypertensie, constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante stijging van de bloeddruk niet adequaat reageren op een behandeling met antihypertensiva, moet het COC worden gestaakt. Indien wenselijk kan het gebruik van het COC worden hervat als er met een antihypertensieve behandeling normale bloeddrukwaarden bereikt kunnen worden.

De volgende aandoeningen kunnen optreden of verslechteren tijdens de zwangerschap en bij gebruik van COC's, maar er zijn geen doorslaggevende aanwijzingen voor een verband met COC-gebruik: geelzucht en/of pruritus ten gevolge van cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch-uremisch syndroom; sydenhamchorea; herpes gestationis; otosclerosegerelateerde gehoordaling.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren
Bij acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kan het nodig zijn om het COC-gebruik stop te zetten totdat de merkers van de leverfunctie weer normaal zijn. Bij opnieuw optreden van cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus die voorheen is opgetreden tijdens de zwangerschap of tijdens eerder gebruik van geslachtshormonen, moet het COC worden stopgezet.

Hoewel COC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en de glucosetolerantie, zijn er geen aanwijzingen dat het therapeutische schema moet worden gewijzigd bij diabetici die laaggedoseerde COC's (die < 0,05 mg ethinylestradiol bevatten) gebruiken. Vrouwen met diabetes dienen echter zorgvuldig te worden gevolgd, vooral tijdens de beginperiode van COC-gebruik.

Verergering van endogene depressie, epilepsie, ziekte van Crohn en colitis ulcerosa werd gemeld tijdens COC-gebruik.

Psychische stoornissen:
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.
Chloasma kan af en toe optreden, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een neiging tot chloasma dienen blootstelling aan de zon en ultraviolette straling te vermijden wanneer ze COC's innemen.

Medisch onderzoek/consultatie
Voordat Drospibel wordt gestart of hervat, is een volledige anamnese (met inbegrip van een familiale anamnese) vereist en dient een zwangerschap te worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek plaatsvinden, op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en de waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk dat de vrouw wordt gewezen op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Drospibel in vergelijking met andere CHC's, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw dient ook de instructie te krijgen om de bijsluiter zorgvuldig te lezen en de daarin vermelde adviezen na te leven. De frequentie en de aard van de onderzoeken moeten gebaseerd zijn op de gangbare praktijkrichtlijnen en moeten aan elke vrouw afzonderlijk worden aangepast.

Vrouwen moeten gewaarschuwd worden dat hormonale anticonceptiva geen bescherming bieden tegen hiv-infectie (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde betrouwbaarheid
De werkzaamheid van COC's kan verminderd zijn wanneer er bijvoorbeeld tabletten worden overgeslagen (zie rubriek 4.2), bij gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2) of bij concomiterende medicatie (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Verminderde cycluscontrole
Bij alle COC's kunnen onregelmatige bloedingen (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral gedurende de eerste maanden van gebruik. Het evalueren van een eventuele onregelmatige bloeding is daarom pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Als de onregelmatige bloedingen aanhouden of na vroegere regelmatige cycli optreden, moet rekening worden gehouden met niet-hormonale oorzaken en zijn er adequate diagnostische maatregelen geïndiceerd om kanker of zwangerschap uit te sluiten. Deze kunnen een curettage omvatten.

Bij sommige vrouwen treedt mogelijk geen dervingsbloeding op in het tabletvrije interval. Als het COC volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 werd ingenomen dan is een zwangerschap onwaarschijnlijk. Als het COC echter niet volgens deze aanwijzingen werd ingenomen voorafgaand aan de eerste uitgebleven dervingsbloeding, of als de dervingsbloeding tweemaal uitblijft, moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van het COC kan worden voortgezet.

Lactose
Dit geneesmiddel bevat 44 mg lactose per tablet : Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: de voorschrijfinformatie van concomiterende geneesmiddelen dient te worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

- Effecten van andere geneesmiddelen op Drospibel

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

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

Kortetermijnbehandeling
Vrouwen die met enzyminducerende geneesmiddelen worden behandeld, moeten tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode gebruiken naast het COC. De barrièremethode moet worden gebruikt tijdens de hele periode waarin het concomiterende geneesmiddel wordt toegediend en gedurende 28 dagen na stopzetting hiervan. Als de behandeling met het geneesmiddel nog voortduurt als de laatste tablet in de COC-verpakking is ingenomen, moet meteen na deze verpakking met een nieuwe verpakking van het COC gestart worden zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

Langetermijnbehandeling
Bij vrouwen die een langetermijnbehandeling krijgen met stoffen die de leverenzymen induceren, wordt het gebruik van 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), bv.: barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en de hiv-medicatie 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:

Wanneer ze gelijktijdig met COC's worden toegediend, kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, waaronder combinaties met HCV-remmers de plasmaconcentratie van oestrogeen of van progestine verhogen of verlagen. Het netto effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijfinformatie van concomiterende hiv-/HCV-geneesmiddelen worden geraadpleegd om mogelijke interacties en relevante aanbevelingen te identificeren. In geval van twijfel dient een aanvullende barrièremethode voor anticonceptie te worden gebruikt door vrouwen die een behandeling krijgen met een proteaseremmer of een non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

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 oestrogeen, progestine of beide verhogen.

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

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

- Effecten van Drospibel op andere geneesmiddelen

COC's kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Dienovereenkomstig kunnen de plasma- en weefselconcentraties stijgen (bv. ciclosporine) of dalen (bv. lamotrigine).

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

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

- Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische onderzoeken op patiënten die voor een hepatitis C-virus (HCV) infectie behandeld werden met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, werden significant vaker verhogingen van het transaminase (ALT)

gezien tot meer dan 5 keer de bovengrens van het normale (BGN) bij vrouwen die geneesmiddelen innamen die ethinylestradiol bevatten, zoals gecombineerde hormonale contraceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, werden behandeld, verhoogde ALAT- verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen zoals gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen gebruikten (zie rubriek 4.3).

Daarom moeten gebruikers van Drospibel een alternatieve contraceptiemethode gebruiken (bv. contraceptie met alleen progestageen of niet-hormonale methoden), vooraleer te starten met deze gelijktijdige behandeling. Drospibel kan worden hernomen 2 weken na het einde van de behandeling met deze combinatie van geneesmiddelen.

Bij patiënten zonder nierinsufficiëntie had concomiterend gebruik van drospirenon en ACE-remmers of NSAID's geen significant effect op het serumkalium. Concomiterend gebruik van Drospibel en aldosteronantagonisten of kaliumsparende diuretica werd echter niet onderzocht. In dit geval dient het serumkalium tijdens de eerste behandelingscyclus te worden getest. Zie ook rubriek 4.4.

- Andere vormen van interactie

Laboratoriumonderzoeken

Het gebruik van contraceptieve steroïden kan invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratoriumonderzoeken, waaronder biochemische parameters van de lever, schildklier, bijnier- en nierfunctie, plasmaspiegels van (drager)eiwitten, bv. corticosteroïd bindend globuline en lipiden/lipoproteïnenfracties, parameters van het koolhydraatmetabolisme en parameters van de stolling en fibrinolyse. Veranderingen blijven doorgaans binnen de normale laboratoriumwaarden. Als gevolg van zijn lichte antimineralocorticoïde activiteit veroorzaakt drospirenon een stijging van de plasmarenineactiviteit en het plasma-aldosteron.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Drospibel is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Indien een zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Drospibel moet het preparaat onmiddellijk worden gestaakt. In uitgebreide epidemiologische studies is geen verhoogd risico gezien op aangeboren misvormingen bij kinderen van vrouwen die COC's innamen voorafgaand aan de zwangerschap, en evenmin werden teratogene effecten waargenomen als per ongeluk COC's werden ingenomen tijdens de zwangerschap.

In onderzoek bij dieren werden bijwerkingen tijdens de zwangerschap en borstvoeding gezien (zie rubriek 5.3). Op grond van deze gegevens bij dieren kunnen bijwerkingen als gevolg van de hormonale werking van de werkzame verbindingen niet worden uitgesloten. In de algemene ervaring met COC's tijdens de zwangerschap zijn echter geen aanwijzingen gevonden voor feitelijke bijwerkingen bij de mens.

De beschikbare gegevens over het gebruik van Drospibel tijdens de zwangerschap zijn te beperkt om conclusies te kunnen trekken over de negatieve effecten van Drospibel op de zwangerschap en de gezondheid van de foetus of neonaat. Tot op heden zijn er geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.
Er moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling als Drospibel wordt hervat (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding
De borstvoeding kan beïnvloed worden door COC's aangezien ze de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen wijzigen. Daarom mag het gebruik van COC's in het algemeen niet worden aanbevolen totdat de moeder die borstvoeding geeft haar kind volledig heeft gespeend. Wanneer een COC gebruikt wordt, kunnen er kleine hoeveelheden van de contraceptieve steroïden en/of hun metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Deze hoeveelheden kunnen invloed hebben op het kind.

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

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij gebruiksters van COC's werden geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

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

De volgende bijwerkingen werden gemeld tijdens het gebruik van Drospibel.

Onderstaande tabel bevat bijwerkingen volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen (MedDRA SOCs). De frequenties zijn gebaseerd op gegevens uit klinische studies.

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie van bijwerkingen**			
	Vaak **≥1/100 tot <1/10**	**Soms** **≥1/1.000 tot <1/100**	**Zelden** **≥10.000 tot <1/1.000**	**Niet Bekend**
Infecties en parasitaire aandoeningen		Candidiasis Herpes simplex		
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reactie	Astma	Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Meer eetlust		
Psychische stoornissen	Emotionele labiliteit	Depressie Zenuwachtigheid Slaapstoornis		
Oogaandoeningen		Visuele stoornis		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Paresthesie Vertigo		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Hypoacusis	
Hartaandoeningen		Extrasystolen Tachycardie		
Bloedvataandoeningen		Longembolie Hypertensie Hypotensie Migraine Spataders	Veneuze trombo-embolie (VTE) Arteriële trombo-embolie (ATE)	
Ademhalingsstelsel- borstkas- en mediastinumaandoeningen		Faryngitis		
Maag-darmstelselaandoeningen	Buikpijn	Nausea Braken Gastro-enteritis Diarree Constipatie Gastro-intestinale stoornis		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne	Angio-oedeem Alopecie Eczeem Pruritus Rash Droge huid Seborroe Huidaandoening	Erythema nodosum, Erythema multiforme	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Nekpijn Pijn in extremiteit Spierkrampen		

Nier- en urinewegaandoeningen		Cystitis		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Pijn in de borsten Vergroting van de borsten Gevoelige borsten Dysmenorroe Metrorragie	Borsttumor Fibrocystische borsten Galactorroe Ovariumcyste Warmteopwellingen Menstruatiestoornis Amenorroe Menorragie Vaginale candidiasis Vaginitis Genitale afscheiding Vulvovaginale stoornis Droge vagina Bekkenpijn Verdacht papanicolaou-uitstrijkje Verminderde libido		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Oedeem Asthenie Pijn Overmatige dorst Meer zweten		
Onderzoeken	Gewichtstoename	Gewichtsdaling		

De geschiktste MedDRA-term wordt gebruikt om een bepaalde reactie en haar synoniemen en verwante aandoeningen te beschrijven.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Er werd een verhoogd risico op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, met inbegrip van myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie waargenomen bij vrouwen die CHC's gebruikten. In rubriek 4.4 worden deze bijwerkingen nader toegelicht.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij vrouwen die COC's gebruikten. In rubriek 4.4 worden deze bijwerkingen toegelicht:
- veneuze trombo-embolische stoornissen;
- arteriële trombo-embolische stoornissen;
- hypertensie;
- levertumoren;
- optreden of verergering van aandoeningen waarbij een verband met COC-gebruik niet conclusief is: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, baarmoedermyoom, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, sydenhamchorea, hemolytisch-uremisch syndroom, cholestatische geelzucht;
- chloasma;
- bij acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kan het nodig zijn om het gebruik van het COC stop te zetten totdat de merkers van de leverfunctie weer genormaliseerd zijn.

Bij gebruiksters van COC's is de frequentie van de diagnose borstkanker zeer licht verhoogd. Aangezien borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het aantal extra gevallen klein in verhouding tot het totale risico op borstkanker. Een oorzakelijk verband met COC-gebruik is niet bekend. Voor meer informatie, zie rubrieken 4.3 en 4.4.

Interacties

Doorbraakbloeding en/of falen van de anticonceptie kan 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
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03
1210 Brussel

Postbus 97
1000 Brussel
Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Er is nog geen ervaring met overdosering van Drospibel. Op grond van de algemene ervaring met gecombineerde orale anticonceptiva zijn de mogelijke symptomen in dit geval: nausea, braken en dervingsbloeding. Dervingsbloeding kan ook optreden bij meisjes vóór de menarche, indien zij dit geneesmiddel per ongeluk innemen.
Er zijn geen antidota en de verdere behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties.

ATC code: G03AA12
Pearl-index voor het falen van de methode: 0,11 (bovenste limiet van het tweezijdige 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,60).
Totale Pearl-index (falen van de methode + falen van de patiënt): 0,31 (bovenste limiet van het tweezijdige 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,91)

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

Drospibel is een gecombineerd oraal anticonceptivum met ethinylestradiol en het progestageen drospirenon. In een therapeutische dosering bezit drospirenon tevens antiandrogene en licht antimineralocorticoïde eigenschappen. Het heeft geen oestrogene, glucocorticoïde en antiglucocorticoïde werking. Daardoor heeft drospirenon een farmacologisch profiel dat sterk lijkt op het natuurlijke hormoon progesteron.

Er zijn aanwijzingen in klinische studies dat de lichte antimineralocorticoïde eigenschappen van Drospibel resulteren in een licht antimineralocorticoïd effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Drospirenon

Absorptie
Oraal toegediend drospirenon wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd. De maximale concentraties van de werkzame stof in serum van ongeveer 38 ng/ml worden ongeveer 1 - 2 uur na een enkele inname bereikt. De biologische beschikbaarheid ligt tussen 76 en 85%. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van drospirenon.

Distributie

Na orale toediening dalen de serumdrospirenonspiegels met een terminale halfwaardetijd van 31 uur.
Drospirenon bindt aan serumalbumine en niet aan sex hormone binding globulin (SHBG) of corticoid binding globulin (CBG). Slechts 3 - 5% van de totale serumconcentraties van de werkzame stof is aanwezig als vrij steroïde. De door ethinylestradiol geïnduceerde stijging van SHBG heeft geen invloed op de serumeiwitbinding van drospirenon. Het gemiddelde ogenschijnlijke distributievolume van drospirenon is 3,7 ± 1,2 l/kg.

Biotransformatie
Drospirenon wordt sterk gemetaboliseerd na orale toediening. De belangrijkste metabolieten in het plasma zijn de zure vorm van drospirenon, gevormd door opening van de lactonring, en 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfaat, gevormd door reductie en vervolgens sulfatering. Drospirenon wordt ook onderworpen aan oxidatief metabolisme dat gekatalyseerd wordt door CYP34A.

In vitro kan drospirenon de cytochroom P450-enzymen CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 zwak tot matig remmen.

Eliminatie
The metabole klaring van drospirenon in serum is 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. Drospirenon wordt uitsluitend in sporenhoeveelheden in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten van drospirenon worden via de feces en de urine uitgescheiden met een excretieratio van ongeveer 1,2 tot 1,4. De halfwaardetijd van de excretie van metabolieten in de urine en de feces is ongeveer 40 uur.

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

Speciale populaties

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

Effect van leverinsufficiëntie
In een studie met een enkele dosis was de orale klaring (CL/F) ongeveer 50% lager bij vrijwilligsters met een matige leverinsufficiëntie dan bij de vrijwilligsters met een normale leverfunctie. De daling van de klaring van drospirenon die bij vrijwilligsters met een matige leverinsufficiëntie werd waargenomen, veroorzaakte geen duidelijk verschil in de serumkaliumconcentraties. Zelfs in geval van diabetes en concomiterende behandeling met spironolacton (twee factoren die een patiënt predisponeren voor hyperkaliëmie) werd geen stijging van de serumkaliumconcentraties waargenomen die hoger was dan de bovenste limiet van de normale waarden. De conclusie luidt dat drospirenon goed wordt verdragen door patiënten met een lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B).

Etnische groepen
Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van drospirenon of ethinylestradiol tussen Japanse en blanke vrouwen.

Ethinylestradiol

Absorptie
Oraal toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piekserumconcentraties van ongeveer 33 pg/ml worden binnen 1-2 uur na een enkele orale toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid als gevolg van presystemische conjugatie en eerstepassagemetabolisme is ongeveer 60%. Concomiterende inname van voedsel verlaagde de biologische beschikbaarheid van ethinylestradiol bij ongeveer 25% van de onderzochte proefpersonen terwijl bij de anderen geen verandering werd waargenomen.

Distributie
De serumspiegels van ethinylestradiol dalen in twee fasen, de terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Ethinylestradiol bindt sterk maar niet-specifiek aan serumalbumine (ongeveer 98,5%) en induceert een stijging van de serumconcentraties van SHBG en corticoid binding globulin (CBG). Er werd een ogenschijnlijk distributievolume van ongeveer 5 l/kg bepaald.

Biotransformatie
Ethinylestradiol wordt onderworpen aan een significant eerstepassagemetabolisme in de darm en lever. Ethinylestradiol wordt primair gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering maar er wordt een grote diversiteit aan gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd; deze zijn aanwezig als vrije metabolieten en als conjugaten met glucuroniden en sulfaten. 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 het 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-galverhouding van 4:6. De halfwaardetijd van de uitscheiding van metabolieten bedraagt ongeveer 1 dag.

Evenwichtstoestand
De evenwichtstoestand wordt bereikt tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus en de serumspiegels van ethinylestradiol accumuleren met ongeveer een factor 2,0 tot 2,3.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren bleven de effecten van drospirenon en ethinylestradiol beperkt tot de effecten van de bekende farmacologische werking. In het bijzonder werden in studies naar de reproductietoxiciteit embryotoxische en foetotoxische effecten gezien bij dieren. Deze werden als speciesspecifiek beschouwd. Bij blootstellingen hoger dan die waaraan de gebruiksters van Drospibel worden blootgesteld, werden effecten op de seksuele differentiatie waargenomen bij foetussen van ratten, maar niet bij apen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Lactosemonohydraat
Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)
Povidon
Natriumcroscarmellose
Polysorbaat 80
Magnesiumstearaat

Omhulling:
Polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van aluminium doordrukfolie en PVC/PVDC-film.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Effik Benelux NV/SA
Lenniksebaan 451
1070 Anderlecht

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE408082

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2011
Datum van laatste verlenging: 4 augustus 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2022

[1] De incidentie werd geschat op basis van alle epidemiologische studiegegevens, met gebruik van relatieve risico's voor de verschillende producten, vergeleken met levonorgestrel bevattende CHC's.
[2] Middelste punt van het bereik van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor CHC's die levonorgestrel bevatten versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6