

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oedien 2 mg/0,03 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke werkzame filmomhulde tablet bevat 2 mg diënogest en 0,03 mg ethinylestradiol.

Hulpstof met bekend effect:

Elke werkzame filmomhulde tablet bevat 74,47 mg lactose.

Elke placebo tablet bevat 76,50 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Werkzame filmomhulde tablet:

Witte, cilindrische, biconvexe filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 6 mm.

Placebo filmomhulde tablet:

Roze, cilindrische, biconvexe filmomhulde tablet met een diameter van ongeveer 6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Orale anticonceptie.
- Behandeling van matige acne, indien lokale therapie of orale antibioticabehandeling heeft gefaald, bij vrouwen die geen bezwaar hebben een oraal anticonceptivum te gebruiken.

Bij de beslissing om Oedien voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze tromboembolie (VTE) en hoe het risico op VTE met Oedien 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

Bliester met 28 tabletten

- U dient de tabletten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen, indien gewenst met een beetje vloeistof, op de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. De tabletten dienen doorlopend te worden ingenomen. U dient gedurende 28 opeenvolgende dagen dagelijks 1 tablet in te nemen. U dient met elke volgende strip de dag na de laatste tablet van de vorige strip te starten. De onttrekkingsbloeding start meestal 2 of 3 dagen nadat u bent begonnen met de placebotabletten (laatste rij) en het kan zijn, dat deze nog niet is gestopt als u al met de volgende strip begint.

Een duidelijke verbetering van de acne treedt meestal pas op na drie maanden behandeling, en verdere verbetering is gemeld na zes maanden behandeling. De behandeling dient 3 tot 6 maanden na het

starten, en daarna periodiek, te worden geëvalueerd om te beoordelen of voortzetting van de behandeling nodig is.

Hoe te beginnen met Oedien

- Geen voorafgaand gebruik van een hormonaal anticonceptivum (in de afgelopen maand)

De eerste tablet dient op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw te worden ingenomen (dat is op de eerste dag van de menstruatie). Indien het op de juiste manier is ingenomen, wordt anticonceptieve bescherming vanaf de eerste dag van het innemen verkregen.

Wanneer de eerste tablet op dag 2-5 wordt ingenomen, dient een aanvullende niet-hormonale anticonceptiemethode (barrièremiddel) te worden gebruikt gedurende de eerste 7 dagen van het innemen van tabletten.

- Overschakelen van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum (gecombineerde orale anticonceptiva (combinatie-OAC), vaginale anticonceptivering of transdermale pleister)

De vrouw dient bij voorkeur met Oedien te starten op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet met werkzame bestanddelen) van haar voorgaande combinatie-OAC, maar niet later dan op de dag na het gebruikelijke tabletvrije of placebotablet interval van haar voorgaande combinatie-OAC.

Als een vaginale anticonceptivering of een transdermale pleister is gebruikt, dient de vrouw bij voorkeur te beginnen met Oedien op de dag van verwijdering, maar niet later dan op de dag waarop de volgende ring of pleister zou moeten worden geplaatst.

- Overschakelen van een progestageenmethode (anticonceptietablet, injectie, implantaat) of progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw kan altijd wisselen van de tablet met uitsluitend een progestageencomponent (van een implantaat of het IUS op de dag van verwijdering, van een injectie op het moment dat de volgende injectie moet worden gezet), maar moet in al deze gevallen worden geadviseerd om de eerste 7 dagen dat zij de tablet inneemt een barrièremiddel te gebruiken.

- Na abortus in het eerste trimester

De vrouw mag direct beginnen met Oedien. In dit geval hoeft ze geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te nemen.

- Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester

Aangeraden wordt Oedien tussen de 21e en 28e dag na de partus of na een abortus in het tweede trimester te starten. Als een vrouw later begint, dan moet haar worden aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Als inmiddels echter seks heeft plaatsgevonden, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat de vrouw met het combinatie-OAC begint of moet de eerste menstruatie worden afgewacht.

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6

Handelswijze na het overslaan van tabletten

Tabletten van de laatste rij van de blister zijn placebotabletten en kunnen buiten beschouwing worden gelaten. Echter, ze moeten worden weggegooid om onbedoelde verlenging van de placebotablet-fase te vermijden. Het volgende advies betreft uitsluitend gemiste werkzame tabletten (rij 1-3 van de blister):

Als een vrouw **minder dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, is de anticonceptieve werking niet verminderd. De vrouw moet deze tablet alsnog innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten tegelijk moet innemen, en op het gebruikelijke tijdstip verdergaan met de resterende tabletten.

Als de vrouw **meer dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. In dit geval kunnen de volgende twee basisregels als leidraad dienen:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 dagen onderbroken worden.
2. Afdoende onderdrukking van de hypofyse-ovariumas vereist minimaal 7 dagen ononderbroken tabletinname.

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

- Overgeslagen tabletten in week 1

De laatste vergeten tablet moet worden ingenomen zodra de vrouw eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. De resterende tabletten worden vervolgens op het gebruikelijke tijdstip ingenomen. Aanvullend dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen na het overgeslagen een barrièremiddel, zoals bijvoorbeeld een condoom, te worden gebruikt. Als er seks heeft plaatsgehad in de voorgaande 7 dagen dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. Hoe meer tabletten er worden vergeten en hoe dichter deze bij de placebotabletperiode aan het einde van de vorige blisterverpakking zitten, hoe groter de kans op zwangerschap.

- Overgeslagen tabletten in week 2

De laatste vergeten tablet moet worden ingenomen zodra de vrouw eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. De resterende tabletten worden vervolgens op het gebruikelijke tijdstip ingenomen. Als de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet correct heeft ingenomen, is geen aanvullende anticonceptie nodig. Echter, als de vrouw meer dan 1 tablet is vergeten, moet haar aangeraden worden om gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullende voorzorgen te nemen.

- Overgeslagen tabletten in week 3

Het risico van verminderde anticonceptieve werking is groot vanwege het naderende placebo-interval van 7 dagen. Echter, door het aanpassen van het innameschema kan dit risico worden voorkomen. Door één van de volgende twee adviezen aan te houden is dan ook geen aanvullende anticonceptie nodig, mits de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet allemaal correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet zij het eerste van de hierna gegeven adviezen volgen en gelijktijdig een aanvullende anticonceptiemethode gebruiken gedurende de eerstvolgende 7 dagen.

1. De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat daarna op het gebruikelijke tijdstip verder met de tabletten totdat de werkzame tabletten op zijn. De 7 tabletten van de laatste rij (placebotabletten) moeten worden weggedaan. Er moet direct met de volgende blisterverpakking worden begonnen. De vrouw heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot aan het einde van de tweede blisterverpakking maar er kan wel spotting of doorbraakbloeding optreden tijdens de innamedagen van deze blisterverpakking.

2. De vrouw mag ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van werkzame tabletten uit de huidige blisterverpakking. Ze moet dan de tabletten van de laatste rij (placebotabletten) innemen gedurende tot 7 dagen, inclusief de dagen waarop zij tabletten was vergeten, en vervolgens doorgaan met de volgende blister.

Als een vrouw tabletten heeft overgeslagen en vervolgens geen onttrekkingsbloeding krijgt in het eerstvolgende placebo-interval, moet rekening worden gehouden met een eventuele zwangerschap.

Advies in het geval van gastro-intestinale stoornissen

In het geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen, kan de absorptie onvolledig zijn en dienen aanvullende anticonceptiemiddelen te worden gebruikt. Als braken optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een tablet, moet er zo snel mogelijk een nieuwe werkzame (vervangende) tablet worden ingenomen. Als er meer dan 12 uren zijn verstreken, geldt het advies voor het vergeten van tabletten,

zoals beschreven in deze rubriek. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere blister nemen.

Hoe kan een onttrekkingsbloeding worden uitgesteld?

Om een menstruatie uit te stellen, dient de vrouw met een nieuwe strip Oedien te beginnen zonder de placebotabletten van haar strip op dat moment in te nemen. Dit schema kan zo lang als gewent worden verlengd tot aan het einde van de werkzame tabletten in de tweede strip. Tijdens de verlenging kan de vrouw toch een doorbraakbloeding of afscheiding hebben. Regelmatige inname van Oedien wordt dan weer opgepakt na het normale placebotabletinterval van 7 dagen.

Om de menstruatiecyclus te verschuiven naar een andere dag van de week dan de vrouw gewend is volgens haar huidige schema, kan men haar aanraden om haar eerstvolgende placebo-interval van 7 dagen te verkorten met zoveel dagen als zij wenst. Hoe korter de tabletvrije periode wordt, des te groter wordt ook de kans op het uitblijven van de onttrekkingsbloeding en het optreden van doorbraakbloeding en spotting tijdens het gebruik van de volgende blister (vergelijkbaar met het uitstellen van de menstruatie).

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als één van deze situaties voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een gecombineerde hormonale anticonceptiva dan moet het gebruik hiervan onmiddellijk worden gestaakt.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
 - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
 - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
 - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
 - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. transient ischemisch attack (TIA))
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardioline-antistoffen, lupusanticoagulan)
 - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
 - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
 - Diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - Ernstige hypertensie
 - Ernstige dislipoproteïnemie
- Pancreatitis, of een verleden daarvan, wanneer deze samenhangt met ernstige hypertriglyceridemie.
- Aanwezigheid of een verleden van ernstige leveraandoeningen zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Aanwezigheid of een verleden van levertumoren (benigne of maligne).
- Aanwezigheid of het vermoeden van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de mammae).
- Vaginale bloedingen waarvan de diagnose niet is gesteld.

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Oedien is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten of geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir bevatten (zie rubrieken 4.4 en 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 Oedien 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 Oedien moet worden gestaakt.

Circulatiestoornissen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals Oedien, kunnen tot 1,6 keer dit risiconiveau hebben.

De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product waarvan bekend is dat het het laagste risico op VTE heeft, mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Oedien, 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).

Epidemiologisch onderzoek bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva met lage dosis (< 50 µg ethinylestradiol) gebruiken, heeft aangetoond dat ongeveer 6 tot 12 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen.

Naar schatting zullen ongeveer 6¹ van de 10.000 vrouwen die een laag gedoseerd gecombineerd hormonaal anticonceptivum met levonorgestrel gebruiken, over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen.

¹Middelste 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

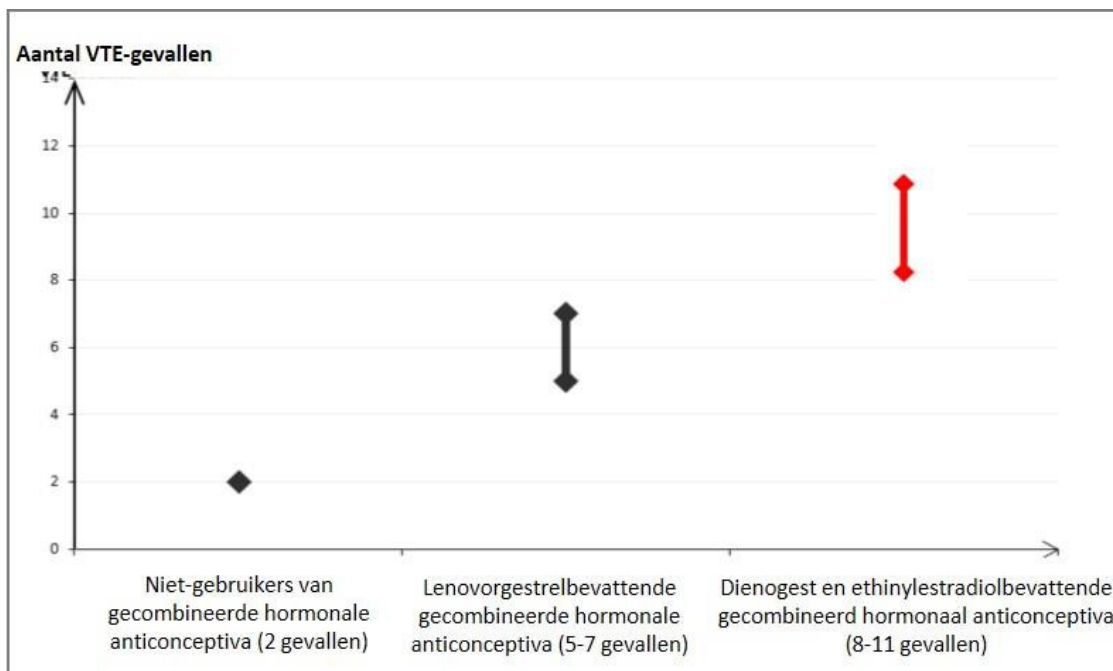
Naar schatting² zullen ongeveer 8 tot 11 van de 10.000 vrouwen die een gecombineerd hormonaal anticonceptivum met dienogest en ethinylestradiol gebruiken, over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen.

²Gegevens uit een meta-analyse schatten dat het VTE-risico bij Oedien-gebruikers iets hoger is in vergelijking met gebruikers van gecombineerde hormonale anticonceptiva die levonorgestrel bevatten (Hazard Ratio van 1,57 met het risico variërend van 1,07 tot 2,30)

Het aantal VTE's per jaar is 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-voorvallen 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).

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

Tabel: Risicofactoren voor VTE

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

<p>Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren</p>	<p>volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen.</p> <p>Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Oedien niet vooraf is gestaakt.</p>
<p>Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze tromboembolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50^e jaar, bij broers, zussen of ouders).</p>	<p>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</p>
<p>Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE</p>	<p>Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte</p>
<p>Toenemende leeftijd</p>	<p>Vooraf boven de 35 jaar.</p>

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

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

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

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

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

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

Sommige van deze symptomen (bijv. "kortademigheid", "hoesten") zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties). Andere verschijnselen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

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

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

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

Risicofactoren voor ATE

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

Tabel: Risicofactoren voor ATE

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

Sommige epidemiologische onderzoeken hebben gemeld dat langdurig gebruik van hormonale anticonceptiva door vrouwen met een infectie van het humaan papilloma-virus (HPV) een risicofactor vormt voor het ontwikkelen van baarmoederhalskanker. Het is nog onduidelijk in welke mate dit gegeven is toe te schrijven aan andere factoren (bijvoorbeeld verschillen in het aantal sekspartners of het gebruik van mechanische anticonceptiemethoden)

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft laten zien dat bij vrouwen die nu een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) bestaat op borstkanker. Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een combinatie-OAC, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn goedaardige levertumoren en, in nog zeldzamere gevallen, kwaadaardige levertumoren gerapporteerd in gebruiksters van combinatie-OAC's. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een mogelijkheid van een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding.

Andere aandoeningen

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een verleden hiervan in de familie, kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan als zij een combinatie-OAC gebruiken.

Hoewel geringe verhogingen van de bloeddruk worden gerapporteerd bij veel vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Echter, wanneer constant verhoogde bloeddrukwaarden zich ontwikkelen tijdens combinatie-OAC-gebruik, dan is het van groot belang dat het combinatie-OAC-gebruik wordt gestaakt en dat de hypertensie wordt behandeld. Indien van toepassing geacht, kan het gebruik worden hervat als er met de antihypertensieve therapie normaalwaarden worden bereikt. Indien tijdens het gebruik van combinatie-OAC bij al bestaande hypertensie de constant verhoogde bloeddrukwaarden of de significante verhoging van de bloeddruk niet voldoende reageren op antihypertensieve behandeling, moet de combinatie-OAC worden gestaakt.

Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van combinatie-OAC's, maar bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's is niet eenduidig: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematoses (SLE); het hemolytisch uremisch syndroom (HUS); chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen symptomen van angio-oedeem opwekken of verergeren.

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het combinatie-OAC-gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus terugkeert nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, is het nodig het gebruik van een combinatie-OAC te staken.

Hoewel combinatie-OAC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt in diabetespatiënten die een laag gedoseerd combinatie-OAC gebruiken (< 0,05 mg ethinylestradiol). Echter, vrouwen met diabetes moeten met name in het begin van het combinatie-OAC-gebruik onder zorgvuldige controle blijven.

Er is tijdens gebruik van combinatie-OAC's melding gemaakt van een verslechtering van endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en van colitis ulcerosa.

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 zelden optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een aanleg voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze een combinatie-OAC gebruiken.

Verhoogde ALAT-waarden

Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritovanir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Bovendien werden ook bij patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir, ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Medisch onderzoek/consultatie

Voordat met Oedien 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 Oedien 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 combinatie-OAC's kan verminderd zijn bij bijvoorbeeld het vergeten van tabletten (zie rubriek 4.2), gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2) of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

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

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

Bij sommige vrouwen kan het zijn dat er geen onttrekkingsbloeding plaatsvindt tijdens de placebotabletperiode. Als het gecombineerde orale contraceptivum is ingenomen conform de richtlijnen die staan beschreven in rubriek 4.2, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Echter, wanneer het combinatie-OAC niet volgens deze instructies is ingenomen vóór de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding, of als twee onttrekkingsbloedingen zijn uitgebleven, dient de mogelijkheid op zwangerschap te worden uitgesloten voordat het gebruik van het combinatie-OAC wordt voortgezet.

Hulpstoffenwaarschuwing

Oedien bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucosegalactose malabsorptie moeten dit middel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Let op: Controleer de voorschriften/bijsluiter van geneesmiddelen die tegelijkertijd worden gebruikt om eventuele interacties vast te stellen.

- Effecten van andere geneesmiddelen op Oedien

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die de microsomale enzymen induceren, wat kan resulteren in een verhoogde klaring van geslachtshormonen en wat doorbraakbloedingen en/of zwangerschap tot gevolg kan hebben.

Beleid

Enzyminductie kan al worden geobserveerd na een paar dagen van de behandeling. De maximale enzyminductie wordt in het algemeen binnen een paar weken gezien. Na het stoppen van de therapie kan de enzyminductie nog wel 4 weken aanhouden.

Kortdurende behandeling

Vrouwen onder behandeling met enzym inducerende geneesmiddelen moeten tijdelijk een barrièremiddel of een andere anticonceptiemethode gebruiken naast het combinatie-OAC. Het barrièremiddel moet tijdens de duur van de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling gebruikt worden. Indien het geneesmiddel langer wordt ingenomen dan het einde van de actieve tabletten in de combinatie-OAC-strip, dienen de placebotabletten niet meer te worden genomen en dient meteen met volgende de combinatie-OAC-strip te worden begonnen.

Langdurige behandeling

Bij vrouwen die een langdurige behandeling met leverenzyminducerende werkzame stoffen ondergaan, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aangeraden.

Stoffen die de klaring van combinatie-OAC's verhogen (verminderde werkzaamheid van combinatie-OAC's door enzyminductie), bijvoorbeeld:

Barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

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

Wanneer gelijktijdig toegediend met combinatie-OAC's, kunnen veel combinaties van HIV/HCV-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers de plasmaconcentraties van het oestrogeen of progestageen verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van deze veranderingen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijvende informatie van HIV/HCV-medicijnen die gelijktijdig worden toegediend worden geraadpleegd om potentiële interacties vast te stellen en alle daarmee samenhangende aanbevelingen. In geval van twijfel dient een extra barrière vormende anticonceptiemethode te worden gebruikt door vrouwen die een behandeling ondergaan met een proteaseremmer of niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers.

Stoffen die de klaring van combinatie-OAC's verlagen (enzymremmers):

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is onbekend.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van het oestrogeen, progestageen of van beide verhogen.

Er is aangetoond dat een etoricoxibdosering van 60-120 mg/dag de plasmaconcentratie van ethinylestradiol 1,4 tot 1,6 keer verhoogt bij gelijktijdig gebruik van een combinatie-OAC met 0,035 mg ethinylestradiol.

Effecten van Oedien op andere geneesmiddelen

Combinatie-OAC's kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Daardoor kunnen plasma- en weefselconcentraties zowel stijgen (bijv. ciclosporine) als dalen (bijv. lamotrigine).

Echter, op basis van in-vitro gegevens is remming van CYP-enzymen door diënogest niet aannemelijk bij de therapeutische dosis.

Klinische data suggereren dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2 substraten remt, wat leidt tot een zwakke (bijvoorbeeld theofylline) of matige (bijvoorbeeld tizanidine) toename in hun plasmaconcentratie.

Pharmacodynamische interacties

Bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritovanir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, of glecaprevir/pibrentasvir bevatten, kan het risico op verhoogde ALAT-waarden toenemen (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Daarom moeten gebruiksters van Oedien op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met dit combinatiemiddel wordt gestart. Oedien kan 2 weken na afloop van de behandeling met het combinatiemiddel worden hervat.

Andere vormen van interactie

Laboratoriumbepalingen

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen, waaronder biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmaspiegels van (transport)eiwitten zoals corticosteroïdbindend globuline en lipiden/lipoproteïne fracties, parameters van koolhydraatmetabolisme en parameters van bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Oedien mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Als zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Oedien, dient verdere inname onmiddellijk gestaakt te worden. Uitgebreide epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat er noch een toegenomen risico is op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder een combinatie-OAC gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap, noch een toegenomen risico op teratogene afwijkingen wanneer een combinatie-OAC onbedoeld werd gebruikt tijdens de zwangerschap.

Dierproeven hebben ongewenste effecten tijdens zwangerschap en borstvoeding aangetoond (zie rubriek 5.3). Gebaseerd op deze gegevens bij dieren kunnen ongewenste effecten, te wijten aan de hormonale werking van de werkzame stoffen, niet worden uitgesloten. Echter, de algemene ervaring met combinatie-OAC's tijdens de zwangerschap leverde geen bewijs van een werkelijk ongewenst effect bij mensen.

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

Borstvoeding

De lactatie kan worden beïnvloed door combinatie-OAC's, omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en een effect kunnen hebben op de samenstelling ervan. Bij het gebruik van een combinatie-OAC kunnen kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten worden uitgescheiden met de melk. Deze hoeveelheden kunnen een effect hebben op het

kind. Daarom dient Oedien niet gebruikt te worden totdat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt.

Vruchtbaarheid

De vruchtbaarheid keert normaal gesproken onmiddellijk na het staken van de behandeling terug naar normaal.

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

Oedien heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Voor bijzondere waarschuwingen met betrekking tot ernstige ongewenste effecten bij gebruiksters van een combinatie-OAC, zie rubriek 4.4.

De frequenties van bijwerkingen bij het gebruik van diënogest/ethinylestradiol in klinische onderzoeken (n=4942) zijn gegroepeerd in de volgende tabel.

De frequenties van mogelijke bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd:

Zeervaa ($\geq 1/10$)

Vaa ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeervelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroepering zijn bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. De MedDRA-term (versie 12.0) die het meest van toepassing is om een bepaalde bijwerking te beschrijven is weergegeven. Synoniemen of gerelateerde aandoeningen zijn niet weergegeven, maar moeten wel in overweging worden genomen.

<i>Systeem/orgaan-klasse</i>	<i>Vaa</i>	<i>Soms</i>	<i>Zelden</i>	<i>Niet bekend</i>
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		<i>Vaginitis/vulvovaginitis, vaginale candidiasis of vulvovaginale schimmel infecties</i>	<i>Salpingo-oöforitis, urineweginfecties, cystitis, mastitis, cervicitis, schimmel infecties, candidiasis, herpes op lip, influenza, bronchitis, sinusitis, infecties van bovenste luchtwegen, virale infectieziekten</i>	
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>			<i>Uterus leiomyoom, borstlipoom</i>	
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			<i>Anemie</i>	
<i>Immuunsysteemaan-</i>			<i>Overgevoeligheid</i>	

Samenvatting van de Productkenmerken

<i>doeningen</i>				
<i>Endocriene aandoeningen</i>			<i>Virilisme</i>	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>		<i>Gestimuleerde eetlust</i>	<i>Anorexia</i>	
<i>Psychische stoornissen</i>		<i>Zwaarmoedige stemming</i>	<i>Depressie, mentale stoornis, insomnia, slaapstoornissen, agressie</i>	<i>Stemmingswisselingen, verminderd libido, verhoogd libido</i>
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	<i>Hoofdpijn</i>	<i>Migraine, duizeligheid</i>	<i>Ischemische beroerte, cerebrovasculaire aandoeningen, dystonie</i>	
<i>Oogaandoeningen</i>			<i>Droog oog, oog irritatie, oscillerende visus, gezichtsvermogen afgenomen</i>	<i>Contactlensintolerantie</i>
<i>Evenwichtsorganen ooraandoeningen</i>			<i>Plots gehoorverlies, tinnitus, vertigo, afname van gehoorvermogen</i>	
<i>Hartaandoeningen</i>			<i>Hart- en vaataandoeningen, tachycardie¹</i>	
<i>Bloedvataaandoeningen</i>		<i>Hypertensie, hypotensie</i>	<i>Veneuze tromboembolie (VTE), arteriële tromboembolie (ATE), longembolie, tromboflebitis, diastolische hypertensie, orthostatische ontregeling, opvliegers, spataderen, aderaandoeningen, veneuze pijn</i>	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>			<i>Astma, hyperventilatie</i>	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>		<i>Abdominale pijn², nausea, braken, diarree</i>	<i>Gastritis, enteritis, dyspepsie</i>	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		<i>Acne, alopecia, huiduitslag³, pruritus⁴</i>	<i>Allergische dermatitis, atopische dermatitis/neurodermatitis, eczeem, psoriasis, hyperhidrose, chloasma, pigmentatiestoornissen/hyperpigmentatie, seborroe,</i>	<i>Urticaria, erythema nodosum, erythema multiforme</i>

Samenvatting van de Productkenmerken

			<i>hoofdroos, hirsutisme, huidlaesies, huidreactie, sinaasappelhuid, spider naevus</i>	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>			<i>Rugpijn, skeletspierongemak, myalgie, pijn in de extremiteiten</i>	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	<i>Borstpijn⁵</i>	<i>Onttrekkingsbloeding onregelmatig⁶, intermenstruele bloeding⁷, borstvergroting⁸, borstoedeem, dysmenorroe, vaginale afscheiding, eierstokcyste, bekkenpijn</i>	<i>Cervicale dysplasie, adnexa uteri cyste, adnexa uteri pijn, borstcyste, fibrocystische borstziekte, dyspareunie, galactorrhoea, menstruatiestoornis</i>	<i>Borstuitvloed</i>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		<i>Vermoeidheid⁹</i>	<i>Borstkaspijn, perifeer oedeem, griepachtige ziekte, ontsteking, pyrexie, prikkelbaarheid</i>	<i>Vochttretentie</i>
<i>Onderzoeken</i>		<i>Gewichtsveranderingen¹⁰</i>	<i>Bloed triglyceriden verhoogd, hypercholesterolemie</i>	
<i>Congenitale, familiale en genetische aandoeningen</i>			<i>Manifestatie van asymptomatische accessoire borst</i>	

¹ Waaronder verhoogde hartfrequentie

² Waaronder buikpijn onderaan en bovenbuikpijn, abdominaal ongemak, flatulentie

³ Waaronder vlekkerige rash

⁴ Waaronder gegeneraliseerde pruritus

⁵ Waaronder ongemak in de borsten en borstgevoeligheid

⁶ Waaronder menorrhagie, hypomenorrhoea, oligomenorrhoea en amenorroe

⁷ Bestaande uit vaginale bloeding en metrorragie

⁸ Waaronder gezwollen borst/zwelling

⁹ Waaronder asthenie en malaise

¹⁰ Waaronder gewichtstoename, -afname en -schommeling

De volgende ernstige bijwerkingen, welke besproken zijn in rubriek 4.4, zijn gerapporteerd bij gebruiksters van combinatie-OAC's:

- Veneuze trombo-embolieën;
- Arteriële trombo-embolieën;
- Cerebrovasculaire voorvallen;
- Hypertensie;
- Hypertriglyceridemie;
- Veranderingen in glucosetolerantie of veranderde perifere insulineresistentie;
- Levertumoren (benigne of maligne);
- Leverfalen;
- Chloasma;

- Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen symptomen van angio-oedeem opwekken of verergeren;
- Aandoeningen die kunnen optreden of verslechteren, waarvan geen eenduidig bewijs is dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: geelzucht en/of pruritus verband houdend met cholestase, vorming van galstenen, porfyrie, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chorea van Sydenham, herpes gestationis, otosclerose gerelateerd gehoorverlies, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, baarmoederhalskanker.

De frequentie van de diagnose borstkanker is heel licht toegenomen bij gebruiksters van combinatie-OAC's. Aangezien borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40 jaar, is het aantal extra gevallen klein vergeleken met het levenslange risico van borstkanker. Een oorzakelijk verband met combinatie-OAC's is onbekend. Voor verdere informatie, zie rubrieken 4.3 en 4.4.

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.

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
Postbus 97
B-1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél. : (+352) 2478 5592
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link voor het formulier: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

De acute orale toxiciteit van ethinylestradiol en diënogest is zeer laag. Symptomen die in voorkomende gevallen kunnen optreden zijn misselijkheid, braken, en –bij jonge meisjes- een lichte vaginale bloeding. In de meeste gevallen is geen specifieke behandeling noodzakelijk. Een ondersteunende behandeling kan worden gegeven indien noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diënogest en oestrogeen; diënogest en ethinylestradiol
ATC-code: G03FA15 en G03AA16

In klinische onderzoeken met diënogest/ethinylestradiol is de volgende Pearl Index berekend:
Niet-gecorrigeerde Pearl index: 0,454 (bovenste 95% betrouwbaarheidsgrens: 0,701)
Gecorrigeerde Pearl Index: 0,182 (bovenste 95% betrouwbaarheidsgrens: 0,358).

Oedien is een gecombineerd oraal anticonceptivum met ethinylestradiol en het progestageen diënogest.

Het anticonceptieve effect van Oedien is gebaseerd op de interactie van een aantal factoren, waarbij de meest belangrijke de remming van de ovulatie en veranderingen in het baarmoederhalsslijmvlies zijn.

Diënogest is een nortestosteronderivaat dat *in vitro* een 10- tot 30-maal lagere affiniteit heeft voor de progesteronreceptor dan andere synthetische progestagenen. *In vivo* gegevens bij dieren wezen op een sterk progestageen en een antiandrogeen effect. *In vivo* heeft diënogest geen significant androgeen, mineralocorticoid of glucocorticoid effect.

De ovulatiereemmende dosering van diënogest alleen die nodig is om de ovulatie te remmen is 1 mg/dag.

Bij het gebruik van hoger-gedoseerde combinatie-OAC's (0,05 mg ethinylestradiol), is het risico op kanker van het endometrium en ovarium verminderd. Of dit ook van toepassing is op lager-gedoseerde combinatie-OAC's moet nog worden aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ethinylestradiol

Absorptie

Oraal toegediende ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Serumpiekconcentraties van ongeveer 67 pg/ml worden binnen 1,5 tot 4 uur bereikt. Tijdens de absorptie en het eerstepassagemetabolisme in de lever wordt ethinylestradiol sterk gemetaboliseerd, wat resulteert in een gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van ongeveer 44%. Gelijktijdige voedselinname heeft geen klinisch relevant effect op de snelheid en omvang van absorptie van ethinylestradiol.

Distributie

Ethinylestradiol bindt zich sterk (ongeveer 98%), maar niet-specifiek aan serumalbumine en veroorzaakt een verhoging van de serumconcentraties van sexual hormone binding globulin (SHBG). Het ogenschijnlijke distributievolume van ethinylestradiol is 2,8 tot 8,6 l/kg. Ethinylestradiol wordt in beperkte mate in de moedermelk uitgescheiden.

Biotransformatie

Ethinylestradiol wordt geëlimineerd door presystemische conjugatie in zowel het slijmvlies van de dunne darm en de lever. Ethinylestradiol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering; daarbij worden verschillende gehydroxyleerde en gemethyleerde

metabolieten gevormd, die als vrije metabolieten of als conjugaten met glucuronide of sulfaat kunnen worden gedetecteerd in het serum. De klaringssnelheid is vastgesteld op ongeveer 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminatie

De serumspiegels van ethinylestradiol dalen in twee fasen, die gekenmerkt worden door een halfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 1 uur en 10-20 uur. Ethinylestradiol wordt niet in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten worden in een 4-6-verhouding uitgescheiden in de urine en de gal. De eliminatiehalfwaardetijd van metabolieten is ongeveer 1 dag.

Steady-state concentratie

Steady-state concentraties worden bereikt gedurende de tweede helft van de behandelcyclus wanneer de serumconcentraties ongeveer twee keer zo hoog zijn vergeleken met een enkele dosis.

Diënogest

Absorptie

Diënogest wordt na orale toediening snel en bijna volledig geabsorbeerd. Maximale serumconcentraties van 51 ng/ml worden bereikt ongeveer 2,5 uur na inname van een enkele tablet Oedien. In combinatie met ethinylestradiol was de absolute biologische beschikbaarheid van diënogest ongeveer 96%. Gelijktijdige voedselinname heeft geen klinisch relevant effect op de snelheid en omvang van absorptie van ethinylestradiol.

Distributie

Diënogest bindt zich aan serumalbumine en niet aan SHBG of corticosteroid binding globulin (CBG). Ongeveer 10% van de totale serumconcentratie van het geneesmiddel bestaat uit vrij steroid, en 90% is specifiek gebonden aan albumine. Het ogenschijnlijke distributievolume van diënogest ligt tussen de 37 tot 45 liter.

Biotransformatie

Diënogest wordt hoofdzakelijk afgebroken door CYP3A4 door hydroxylering en conjugatie, met uitgebreide vorming van endocrinologisch zeer inactieve metabolieten. Die metabolieten worden snel uit het plasma geëlimineerd, en ongewijzigde diënogest blijft de meest voorkomende fractie in humaan plasma. De totale klaring (Cl/F) na een eenmalige dosis is 3,6 l/uur.

Eliminatie

De serumspiegels van diënogest dalen met een halfwaardetijd van ongeveer 9 uur. Er worden slechts verwaarloosbare hoeveelheden diënogest in onveranderde vorm door de nieren uitgescheiden. Na orale toediening van 0,1 mg diënogest per kg lichaamsgewicht is de verhouding renale/fecale excretie 3:2. Binnen 6 dagen wordt ongeveer 86% van de toegediende dosis geëlimineerd, waarbij de grootste hoeveelheid (42%) tijdens de eerste 24 uur in de urine wordt geëxcreteerd.

Steady-state concentratie

De farmacokinetiek van diënogest wordt niet beïnvloed door de SHBG-spiegel. Bij dagelijkse inname stijgen de serumspiegels van diënogest met ongeveer factor 1,5 en na 4 dagen toediening bereiken ze een evenwichtstoestand.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische onderzoeken met ethinylestradiol en diënogest toonden het verwachte oestrogene en progestagene effect aan.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern (werkzame en placebo tablet):

Povidon K30

Maïszetmeel, gepregelatiniseerd

Lactose monohydraat

Magnesiumstearaat

Film-coating (werkzame tablet):

Polyethyleenglycol/macrogol 3350

Titaandioxide (E171)

Polyvinyl alcohol

Talk

Film-coating (placebo tablet):

Polyethyleenglycol/macrogol 3350

Titaandioxide (E171)

Polyvinyl alcohol

Talk

Ijzeroxide rood (E172)

Ijzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 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

Oedien is verpakt in PVC / Aluminium blisterverpakkingen en is beschikbaar in een kalenderverpakking.

Verpakkingsgrootten:

28 filmomhulde tabletten (blisterverpakking van 28 tabletten)

84 filmomhulde tabletten (blisterverpakking van 28 tabletten)

168 filmomhulde tabletten (blisterverpakking van 28 tabletten)

364 filmomhulde tabletten (blisterverpakking van 28 tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Laboratoires Bailleul S.A.
10-12, Avenue Pasteur
L-2310 Luxembourg
LUXEMBURG

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

BE512231

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/06/2017.

Datum van laatste verlenging: 15/11/2020.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

06/2021 – 08/2021