

<b>Mercilon, tabletten</b>	<b>RVG 11508</b>
<b>Samenvatting van de Productkenmerken</b>	<b>Pagina 1/17</b>

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mercilon, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,150 mg desogestrel en 0,020 mg ethinylestradiol.

Hulpstof met bekend effect: lactose < 80 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten voor oraal gebruik.

De tabletten zijn wit, rond en biconvex met een diameter van 6 mm. Op één kant van de tabletten staat: 'Organon' en een vijfpuntige ster, op de andere kant de tabletcode: 'TR' boven '4'.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie.

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Hoe wordt Mercilon ingenomen

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zo nodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de strip staat aangegeven. Gedurende 21 dagen moet dagelijks steeds één tablet worden ingenomen. Elke volgende strip begint na een interval van 7 dagen zonder tabletten. Tijdens deze periode treedt doorgaans een onttrekkingsbloeding op. Deze bloeding begint meestal op de tweede of derde dag na de laatste tablet en is niet altijd voorbij op de dag waarop met de volgende strip wordt begonnen.

#### Hoe beginnen met Mercilon

*Geen hormonaal anticonceptivum [in de voorafgaande maand]*

De eerste tablet dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus te worden ingenomen (d.i. op de eerste dag van de menstruatie). Het is ook mogelijk om op de tweede tot vijfde dag te beginnen, maar in dat geval wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van de eerste cyclus waarin tabletten worden ingenomen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

*Overschakelen van een ander gecombineerd anticonceptivum (gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC), vaginale ring of transdermale pleister)*

Bij voorkeur moet worden begonnen op de dag na inname van de laatste actieve tablet (de laatste tablet met de werkzame stoffen) van het voorafgaande combinatie-OAC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode (of de laatste placebtablet) van het voorafgaande combinatie-OAC. Wanneer een gecombineerd anticonceptivum in de vorm van een vaginale ring of transdermale

pleister is gebruikt, moet bij voorkeur met Mercilon worden begonnen op de dag van verwijdering, maar uiterlijk op de dag dat de nieuwe ring of pleister geplaatst had moeten worden. In geen geval mag de hormoonvrije periode van haar vorige methode verlengd worden tot voorbij de aanbevolen duur.

Indien de vrouw haar vorige gecombineerde hormonale anticonceptiemethode gedurende de voorafgaande 7 dagen consequent en correct heeft toegepast en het redelijkerwijs zeker is dat zij niet zwanger is, mag ze bovendien op iedere dag van de cyclus van haar vorige gecombineerde hormonale anticonceptiemethode overschakelen op Mercilon.

Mogelijk zijn niet alle beschreven anticonceptiemethoden (vaginale ring, transdermale pleister) verkrijgbaar in alle EU landen.

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

De vrouw mag overschakelen van de minipil wanneer zij wil (van een implantaat of IUS op de dag van verwijdering, en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar in al deze gevallen is het aan te bevelen tijdens de eerste 7 dagen waarop tabletten worden ingenomen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

*Na een abortus in het eerste trimester*

De vrouw mag direct beginnen; in dit geval hoeven geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen.

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

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.

Aangeraden wordt om te starten tussen de 21e en 28e dag na de partus of na abortus in het tweede trimester. Als een vrouw later begint, dan wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van pilinname aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Mocht in deze situatie inmiddels geslachtsgemeenschap hebben plaatsgevonden, dan moet eerst een eventuele zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met het combinatie-OAC begint.

### **Wat te doen na het vergeten van tabletten**

Indien de gebruikster **minder dan 12 uur te laat** is met het innemen van een tablet, dan is de anticonceptieve werking niet verminderd. De vrouw moet deze tablet alsnog innemen zodra zij eraan denkt en op het gebruikelijke tijdstip verdergaan met de resterende tabletten.

Als ze **meer dan 12 uur te laat** is met het innemen van een tablet, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. Het beleid voor vergeten tabletten dient dan te worden bepaald op geleide van de volgende twee basisregels:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 achtereenvolgende dagen onderbroken worden.
2. 7 dagen ononderbroken tabletinname is noodzakelijk om een adequate onderdrukking van hypothalamus-hypofyse-ovaria-as te bereiken.

Daarom kunnen in de dagelijkse praktijk de volgende adviezen worden gegeven:

- **Week 1**

De gebruikster 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 dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Bovendien dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een

<b>Mercilon, tabletten</b>	<b>RVG 11508</b>
<b>Samenvatting van de Productkenmerken</b>	<b>Pagina 3/17</b>

barrièremiddel te worden gebruikt. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de voorafgaande 7 dagen dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. Hoe meer tabletten vergeten zijn en hoe dichter bij het normale pilvrije interval, hoe hoger het risico op een zwangerschap.

- **Week 2**

De gebruikster 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 dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Als de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet allemaal correct heeft ingenomen, is geen aanvullende anticonceptie nodig. Als dit niet het geval is, of als méér dan 1 tablet is vergeten, dan moet haar aangeraden worden om gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullende voorzorgsmaatregelen te nemen.

- **Week 3**

Het risico van een verminderde betrouwbaarheid is groot door het naderende tabletvrije interval. Door het aanpassen van het tablet innameschema kan echter worden voorkomen dat de anticonceptieve betrouwbaarheid daadwerkelijk vermindert. Bij het opvolgen van een van de volgende twee adviezen is dan ook geen aanvullende anticonceptie nodig mits de gebruikster 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 twee adviezen volgen en bovendien gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullende voorzorgsmaatregelen nemen.

1. De gebruikster 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 dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. De volgende strip dient begonnen te worden zodra de vorige leeg is, met andere woorden er mag geen onderbreking zijn tussen de strips. De gebruikster heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot aan het einde van de tweede strip, maar er kan sprake zijn van spotting of doorbraakbloeding op dagen dat ze tabletten inneemt.
2. De gebruikster mag ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van tabletten uit de huidige strip. Ze kan dan een tabletvrije periode van maximaal 7 dagen inlassen, inclusief de dagen waarop zij tabletten was vergeten, en daarna doorgaan met de volgende strip. Als een gebruikster na het vergeten van tabletten geen onttrekkingsbloeding heeft in de eerstvolgende normale tabletvrije periode dan moet rekening worden gehouden met een eventuele zwangerschap.

### **Wat te doen bij maagdarfstoornissen**

In geval van ernstige maagdarfstoornissen is er kans op onvolledige absorptie en moeten aanvullende anticonceptieve maatregelen getroffen worden.

Als een pilgebruikster binnen 3-4 uur na de inname van een tablet moet overgeven geldt het advies voor het vergeten van tabletten dat hierboven in rubriek 'Wat te doen na het vergeten van tabletten' is gegeven. Als de gebruikster haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de benodigde extra tablet(ten) uit een andere strip nemen.

### **De maandelijkse bloeding uitstellen of blijvend naar een andere dag verplaatsen**

Uitstellen van de maandelijkse bloeding is geen indicatie voor het product. Om toch in uitzonderlijke gevallen een maandelijkse bloeding uit te stellen dient de gebruikster zonder tabletvrije periode door te gaan met de tabletten uit een nieuwe strip Mercilon. De maandelijkse bloeding kan zolang als gewenst is worden uitgesteld, maar niet langer dan tot het einde van de tweede strip. Tijdens de verlenging kan doorbraakbloeding of spotting optreden. Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen wordt de reguliere inname van Mercilon hervat.

Om de menstruatie te verschuiven naar een andere dag van de week dan de gebruikster gewoon is, kan men haar aanraden om haar eerstvolgende tabletvrije periode te verkorten met zoveel dagen als zij

<b>Mercilon, tabletten</b>	<b>RVG 11508</b>
<b>Samenvatting van de Productkenmerken</b>	<b>Pagina 4/17</b>

wenst. Hoe korter het interval wordt, des te groter wordt ook de kans op het uitblijven van de onttrekkingsbloeding en het optreden van doorbraakbloeding of spotting tijdens het gebruik van de tweede strip (vergelijkbaar met het uitstellen van de menstruatie).

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Mercilon zijn bij adolescenten onder de 18 jaar niet bestudeerd.

### **4.3 Contra-indicaties**

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens gebruik van het combinatie-OAC, 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 ischemic attack* (TIA))
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardioline-antistoffen, lupusanticoagulans)
  - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
  - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
    - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
    - ernstige hypertensie
    - ernstige dyslipoproteïnemie
- Bestaande of eerder doorgemaakte pancreatitis geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie
- Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Bestaande levertumor (goed - of kwaadaardig) of een anamnese hiervan
- Aanwezigheid of een vermoeden van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de mammae)
- Endometriumhyperplasie
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Mercilon is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir of glecaprevir/pibrentasvir bevatten (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Mercilon, tabletten	RVG 11508
Samenvatting van de Productkenmerken	Pagina 5/17

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Waarschuwingen

Indien een of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Mercilon geschikt is. In geval van verergering of eerste optreden van een 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 Mercilon moet worden gestaakt.

##### 1. *Circulatoire aandoeningen*

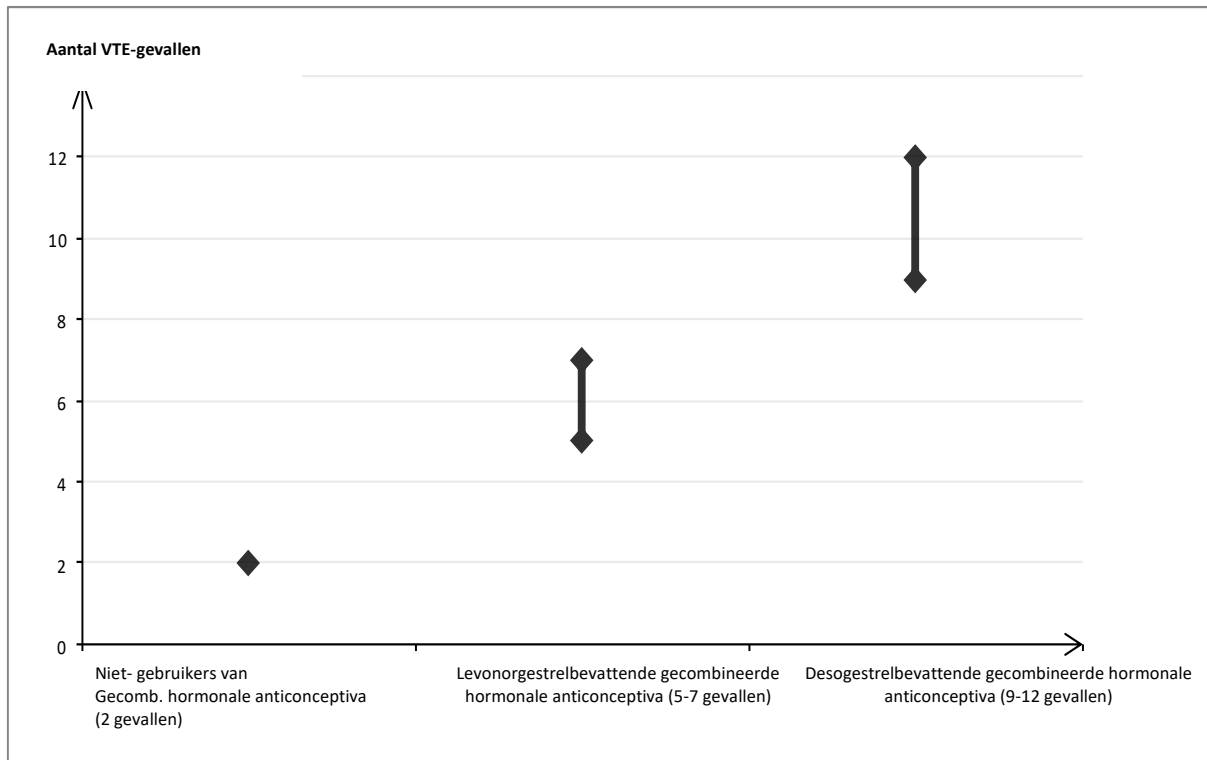
##### Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

- Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals Mercilon, kunnen tot twee keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico op VTE mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Mercilon, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**
- Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).
- Naar schatting<sup>1</sup> zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een, desogestrelbevattend gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6<sup>2</sup> vrouwen die een levonorgestrelbevattend gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.
- In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.
- VTE kan in 1-2 % van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

<sup>1</sup> Deze incidenties zijn geschat op basis van alle beschikbare epidemiologische onderzoeksgegevens waarbij relatieve risico's voor de verschillende producten zijn vergeleken met levonorgestrel bevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva

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

### Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar



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).

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

<b>Mercilon, tabletten</b>	<b>RVG 11508</b>
<b>Samenvatting van de Productkenmerken</b>	<b>Pagina 7/17</b>

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

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

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over '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

<b>Mercilon, tabletten</b>	<b>RVG 11508</b>
<b>Samenvatting van de Productkenmerken</b>	<b>Pagina 8/17</b>

cerebrovasculair accident (bijv. TIA [*transient ischaemic attack*], 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). Mercilon 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**

<b>Risicofactor</b>	<b>Toelichting</b>
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 <sup>2</sup> )	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50 <sup>e</sup> 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 *transient ischaemic attack* (TIA) is.

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

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

## 2. Tumoren

- Epidemiologische studies tonen aan dat langdurig gebruik van OAC's een risicofactor vormt voor de ontwikkeling van cervixcarcinoom bij vrouwen die met het humaan papillomavirus (HPV) geïnfecteerd zijn. Er is echter nog steeds onduidelijkheid over de mate waarin dit effect is toe te schrijven aan vertekende factoren (bijvoorbeeld verschillen in het aantal seksuele contacten of het gebruik van barrièremiddelen).
- Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft laten zien dat bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd (RR = 1,24). 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 op borstkanker. Deze studies verschaffen geen bewijs voor een causaal verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij combinatie-OAC gebruiksters, 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 bij gebruiksters van combinatie-OAC's goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen geleid. 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 intra-abdominale bloeding.

## 3. Verhoogde ALAT-waarden

- Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de geneesmiddelen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir 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 ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. Tevens zijn er in patiënten, die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir, transaminase (ALAT)-verhoging geobserveerd bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.3 en 4.5).

## 4. Andere aandoeningen

- Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familieanamnese hiervan, kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan als zij een combinatie-OAC gebruiken.
- Exogene oestrogenen kunnen de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

- Hoewel bij veel vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk worden gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Een relatie tussen combinatie-OAC-gebruik en klinische hypertensie is niet aangetoond. Wanneer echter tijdens combinatie-OAC-gebruik aanhoudende klinisch significante hypertensie tot ontwikkeling komt, dan is het verstandig dat de arts het gebruik van het combinatie-OAC stopt en de hypertensie behandelt. Voor zover van toepassing kan combinatie-OAC-gebruik hervat worden wanneer met antihypertensieve behandeling normale bloeddrukwaarden kunnen worden bereikt.
- 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 er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: aan cholestase gerelateerde geelzucht en/of pruritus; galstenen; porfyrie; gegeneraliseerde lupus erythematosus; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.
- 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 optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, dient het combinatie-OAC-gebruik te worden gestaakt.
- 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 combinatie-OAC gebruiken. Echter, vrouwen met diabetes moeten tijdens combinatie-OAC-gebruik onder zorgvuldige controle blijven.
- De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn in verband gebracht met combinatie-OAC-gebruik.
- Chloasma kan een enkele maal optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze een combinatie-OAC gebruiken.
- Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.
- Mercilon bevat minder dan 80 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Bovenstaande informatie moet in overweging worden genomen bij het bepalen van de methode(n) van anticonceptie.

### Medisch onderzoek/consultatie

Voordat met Mercilon 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 lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (rubriek 4.3) en waarschuwingen (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 Mercilon 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.

<b>Mercilon, tabletten</b>	<b>RVG 11508</b>
<b>Samenvatting van de Productkenmerken</b>	<b>Pagina 11/17</b>

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

### **Verminderde betrouwbaarheid**

De betrouwbaarheid van Mercilon kan verminderd zijn bij het vergeten van tabletten (zie rubriek 4.2 'Wat te doen na het vergeten van tabletten'), maag-darmstoornissen (zie rubriek 4.2 'Wat te doen bij maag-darmstoornissen') of als gelijktijdig andere geneesmiddelen worden gebruikt die de plasmaconcentratie van ethinylestradiol en/of etonogestrel, de actieve metaboliet van desogestrel, verlagen (zie rubriek 4.5).

Fytotherapeutica die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten moeten niet gebruikt worden tijdens het gebruik van Mercilon, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van Mercilon (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 curettage betekenen.

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Interacties**

Opmerking: Raadpleeg voor mogelijke interacties de productinformatie van gelijktijdig voorgeschreven geneesmiddelen.

### ***Effecten van andere geneesmiddelen op Mercilon***

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen of kruidenmiddelen die microsomale enzymen induceren, met name de cytochroom P450 enzymen (CYP), wat kan leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen en wat doorbraakbloedingen en/of zwangerschap tot gevolg kan hebben

### ***Behandelstrategie***

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

### ***Kortdurende behandeling***

Vrouwen onder behandeling met enzyminducerende geneesmiddelen of kruidenmiddelen moeten naast Mercilon tijdelijk een barrièremiddel gebruiken of een andere anticonceptiemethode kiezen. Het barrièremiddel moet tijdens de duur van de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling gebruikt worden.

<b>Mercilon, tabletten</b>	<b>RVG 11508</b>
<b>Samenvatting van de Productkenmerken</b>	<b>Pagina 12/17</b>

### *Langdurige behandeling*

Bij vrouwen die langdurig behandeling met enzyminducerende werkzame stoffen ondergaan, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aangeraden die niet wordt beïnvloed door enzyminducerende geneesmiddelen.

De volgende interacties zijn bekend in de literatuur.

*Stoffen die de klaring van Mercilon verhogen (enzyminductie), bijvoorbeeld:*

Fenytoïne, fenobarbital, primidon, bosentan, carbamazepine, rifampicine, sommige hiv-proteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir) en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (bijvoorbeeld efavirenz, nevirapine) en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, rifabutine, felbamaat, griseofulvine en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

*Stoffen met variabele effecten op de klaring van Mercilon*

Veel combinaties van hiv-proteaseremmers (bijvoorbeeld nelfinavir) en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (bijvoorbeeld nevirapine) en/of combinaties met hepatitis C-virus (HCV) remmers (bijvoorbeeld boceprevir, telaprevir) kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met hormonale anticonceptiva de plasmaconcentraties van progestagenen, waaronder etonogestrel of oestrogenen, verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van deze veranderingen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de productinformatie van de gelijktijdig voorgeschreven hiv-/HCV-medicatie worden geraadpleegd om mogelijke interacties en hieraan gerelateerde adviezen te identificeren. Bij enige twijfel moet een extra barrièremiddel worden gebruikt door vrouwen die met proteaseremmers of niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers worden behandeld.

*Stoffen die de klaring van Mercilon verlagen (enzymremmers)*

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers blijft onbekend.

Gelijktijdig gebruik van sterke (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, claritromycine) of matige (bijvoorbeeld fluconazol, diltiazem, erytromycine) CYP3A4-remmers, kan de plasmaconcentraties van oestrogenen of progestagenen, waaronder etonogestrel, verhogen.

Etoricoxibdoseringen van 60 tot 120 mg/dag lieten respectievelijk een 1,4- tot 1,6-voudige verhoging van de plasmaconcentratie van ethinylestradiol zien, wanneer tegelijkertijd ingenomen met een gecombineerd hormonaal contraceptief dat 0,035 mg ethinylestradiol bevatte.

### ***Effecten van Mercilon op andere geneesmiddelen***

OAC's kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Hierdoor kunnen de concentraties in plasma en weefsel zowel toenemen (bijvoorbeeld ciclosporine) als afnemen (bijvoorbeeld lamotrigine).

Klinische gegevens suggereren dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2 substraten remt, wat leidt tot een lichte (bijvoorbeeld theofylline) of matige (bijvoorbeeld tizanidine) verhoging van de plasmaconcentraties van deze middelen.

### **Laboratoriumbepalingen**

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen, o.a. biochemische lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, plasmaconcentraties van (drager)eiwitten zoals corticosteroïdbindend globuline en lipiden-/lipoproteïnefracties, en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik.

<b>Mercilon, tabletten</b>	<b>RVG 11508</b>
<b>Samenvatting van de Productkenmerken</b>	<b>Pagina 13/17</b>

### **Farmacodynamische interacties**

Bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine of glecaprevir/pibrentasvir bevatten kan het risico op verhoogde ALAT-waarden toenemen (zie rubriek 4.3 en 4.4). Daarom moeten gebruiksters van Mercilon op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijvoorbeeld anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met dit combinatiemiddel wordt gestart. Mercilon kan 2 weken na afloop van de behandeling met het combinatiemiddel worden hervat.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Het gebruik van Mercilon is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap. Als er een zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Mercilon, moet het gebruik direct gestopt worden. Echter, de meeste epidemiologische studies laten noch een toegenomen risico op aangeboren afwijkingen zien bij kinderen van wie de moeder een combinatie-OAC gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap, noch een teratogeen effect wanneer combinatie-OAC's onbedoeld tijdens de vroege zwangerschap waren gebruikt.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Mercilon 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 de samenstelling ervan wijzigen. Daarom wordt het gebruik van combinatie-OAC's in het algemeen niet aangeraden totdat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metaboliëten kunnen worden uitgescheiden met de melk, maar er is geen bewijs dat dit een nadelige invloed heeft op de gezondheid van het kind.

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Zoals bij alle combinatie-OAC's, kunnen wijzigingen in het bloedingspatroon optreden, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Dit kan in de vorm van een gewijzigde frequentie (uitblijven, lager, hoger of continu), intensiteit (lager of hoger) of duur van de bloeding.

Mogelijk gerelateerde ongewenste effecten die zijn gerapporteerd bij gebruiksters van Mercilon of combinatie-OAC-gebruiksters in het algemeen worden weergegeven in onderstaande tabel<sup>1</sup>. Alle bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeemorgaanklasse en frequentie: vaak ( $\geq 1/100$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $< 1/1000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet ingeschat worden).

<b>Mercilon, tabletten</b>		<b>RVG 11508</b>	
<b>Samenvatting van de Productkenmerken</b>		<b>Pagina 14/17</b>	

<b>Systeemorgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid	verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		vochtretentie		
Psychische stoornissen	zwaarmoedige stemming, stemming veranderd	verminderd libido	verhoogd libido	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	migraine		
Oogaandoeningen			contactlensintolerantie	
Bloedvataandoeningen			veneuze tromboembolie (VTE) arteriële tromboembolie (ATE)	
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid, abdominale pijn	braken, diarree		
Huid- en onderhuidaandoeningen		rash, urticaria	erythema nodosum, erythema multiforme	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	borstpijn, borstgevoeligheid	borstvergroting	vaginale afscheiding, borstuitvloed	
Onderzoeken	verhoogd gewicht		verlaagd gewicht	

<sup>1</sup> De meest overeenkomende MedDRA terminologie om een ongewenst effect te beschrijven is gebruikt. Synoniemen en gerelateerde aandoeningen zijn niet genoemd, maar moeten wel in overweging genomen worden.

Een aantal ongewenste effecten die gerapporteerd zijn bij combinatie-OAC-gebruikers is gedetailleerd beschreven in rubriek 4.4. Dit zijn onder andere: hypertensie, hormoonafhankelijke tumoren (bijvoorbeeld lever- of mammaetumoren) en chloasma.

#### Interacties

Doorbraakbloedingen en/of verminderde betrouwbaarheid kunnen het gevolg zijn van interacties van andere geneesmiddelen (enzyminduceerders) met orale contraceptiva (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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke gevolgen van een overdosis. Symptomen die in dit geval mogelijk kunnen optreden zijn misselijkheid, braken, en bij jonge meisjes, lichte vaginale bloeding. Er bestaat geen tegengif en verdere behandeling is symptomatisch.

<b>Mercilon, tabletten</b>	<b>RVG 11508</b>
<b>Samenvatting van de Productkenmerken</b>	<b>Pagina 15/17</b>

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hormonale anticonceptiva voor systemisch gebruik, ATC-code: G03A A09

De anticonceptieve werking van combinatie-OAC's berust op een samenspel van verschillende factoren, waarvan de ovulatierepressie en de veranderingen in het cervixslijm als de belangrijkste worden gezien. Naast bescherming tegen zwangerschap biedt het gebruik van combinatie-OAC's verschillende andere voordelen, die samen met de nadelen (zie rubrieken 4.4 en 4.8) van belang zijn bij de keuze van een geschikte methode van geboorteregeling. De cyclus is regelmatig en de menstruatie is vaak minder pijnlijk en gaat gepaard met minder bloedverlies. Het gevolg daarvan is een lagere incidentie van ijzerebreksanemie. Verder zijn er, bij gebruik van de hogergedoseerde combinatie-OAC's (50 µg ethinylestradiol), aanwijzingen voor een kleinere kans op het krijgen van fibrocysteuze mammaetumoren, ovariumcysten, ontstekingen in het kleine bekken (PID), ectopische zwangerschap en endometrium- en ovariumkanker. Het moet nog worden bevestigd of dit ook geldt voor de lagergedoseerde combinatie-OAC's.

#### Pediatrische patiënten

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

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### **Desogestrel**

##### *Absorptie*

Oraal toegediend desogestrel (DSG) wordt snel en volledig geabsorbeerd en omgezet in etonogestrel. Maximale serumconcentraties van ongeveer 2 ng/ml worden ongeveer 1,5 uur na inname van een eenmalige dosis bereikt. De biologische beschikbaarheid is 62 - 81 %.

##### *Distributie*

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

##### *Biotransformatie*

Etonogestrel wordt volledig gemetaboliseerd via de bekende routes voor steroïdmetabolisme. De klaring van etonogestrel uit serum is ongeveer 2 ml/min/kg. Er is geen interactie gevonden met het gelijktijdig toegediende ethinylestradiol.

##### *Eliminatie*

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

##### *Steady-state*

De farmacokinetiek van etonogestrel wordt beïnvloed door de SHBG-spiegels, welke onder invloed van ethinylestradiol met een factor 3 toenemen. Na dagelijkse orale toediening nemen de serumspiegels van etonogestrel toe met een factor 2-3 en bereiken een evenwichtsconcentratie (steady-state) tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus.

<b>Mercilon, tabletten</b>	<b>RVG 11508</b>
<b>Samenvatting van de Productkenmerken</b>	<b>Pagina 16/17</b>

## **Ethinylestradiol**

### *Absorptie*

Oraal toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piek serumconcentraties van ongeveer 45 pg/ml worden bereikt binnen 1-2 uur na inname van een eenmalige dosis. De absolute biologische beschikbaarheid als gevolg van een presystemische conjugatie en een first-pass metabolisme bedraagt ongeveer 60 %.

### *Distributie*

Ethinylestradiol wordt sterk maar niet specifiek gebonden aan serumalbumine (ongeveer 98,5 %) en veroorzaakt een toename van de serumconcentraties van SHBG. Het verdelingsvolume is op ongeveer 5 l/kg bepaald.

### *Biotransformatie*

Ethinylestradiol ondergaat presystemische conjugatie, zowel in het dunnedarmslijmvlies als in de lever. Ethinylestradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie maar er wordt een grote verscheidenheid aan gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd en deze komen voor als vrije metabolieten of als glucuronide- of sulfaatconjugaten. De klaring van ethinylestradiol uit serum is ongeveer 5 ml/min/kg. In vitro is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en ook een mechanistische remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

### *Eliminatie*

De serumconcentratie van ethinylestradiol neemt in 2 fasen af; de terminale eliminatiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Er wordt geen onveranderd ethinylestradiol uitgescheiden. De metabolieten van ethinylestradiol worden uitgescheiden met een urinaire/biliaire verdelingsratio van ongeveer 4:6. De halfwaardetijd voor de uitscheiding van metabolieten is ongeveer 1 dag.

### *Steady-state*

De evenwichtsconcentratie wordt na 3-4 dagen bereikt; de serumspiegels van ethinylestradiol zijn dan 30-40 % hoger in vergelijking met een enkelvoudige dosis.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens laten geen bijzonder risico voor de mens zien wanneer combinatie-OAC's volgens de instructies worden gebruikt. Deze conclusie is gebaseerd op conventionele toxiciteitstudies met herhaalde dosering, genotoxiciteitstudies, carcinogeniteitstudies en reproductietoxiciteitstudies. Echter, men dient te bedenken dat geslachtshormonen de groei van bepaalde hormoon-afhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
lactosemonohydraat  
aardappelzetmeel  
povidon  
stearinezuur  
all-*rac*-*alfa*-tocoferol



<b>Mercilon, tabletten</b>	<b>RVG 11508</b>
<b>Samenvatting van de Productkenmerken</b>	<b>Pagina 17/17</b>

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/Aluminium strip, verpakt in een gelamineerd aluminium sachet.

Verpakkingsgrootten: 1x21, 3x21 en 6x21 tabletten.

Niet alle 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**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nederland

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

RVG 11508

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 1987

Datum van laatste verlenging: 19 november 2012

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 4 September 2022