

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Marliesexeltis 0,02 mg/3 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

24 roze, filmomhulde tabletten (actieve tabletten):

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

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

4 witte, filmomhulde placebotabletten (inactieve tabletten):

De tablet bevat geen werkzame stoffen.

Hulpstof met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 89,5 mg watervrij lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De actieve tablet is een roze, ronde filmomhulde tablet met een diameter van 5,7 mm.

De placebotablet is een witte, ronde filmomhulde tablet met een diameter van 5,7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale contraceptie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hoe Marliesexeltis innemen?

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, eventueel met wat vloeistof, in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. De tabletten moeten continu worden ingenomen. Gedurende 28 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. Elke volgende blisterverpakking wordt gestart de dag na de laatste tablet van de vorige blisterverpakking. Gewoonlijk begint een dervingsbloeding op dag 2-3 na de start van de placebotabletten (laatste rij) en mogelijk is de bloeding nog niet opgehouden voor de volgende blisterverpakking wordt gestart.

Hoe Marliesexeltis starten?

- Geen voorafgaand (de vorige maand) gebruik van hormonale contraceptiva

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

- Overschakeling vanaf een gecombineerd hormonaal contraceptivum (gecombineerd oraal contraceptivum (COC), vaginale ring of transdermale pleister)

De vrouw moet Marliesexeltis bij voorkeur starten op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die de werkzame bestanddelen bevat) van haar vorige COC, maar uiterlijk op de dag na het gebruikelijke tabletvrije interval of het interval met de placebotabletten van haar vorige COC. Als een vaginale ring of een transdermale pleister is gebruikt, moet de vrouw Marliesexeltis bij voorkeur starten op de dag van verwijdering, maar uiterlijk als de volgende ring of pleister zou worden geplaatst.

- Overschakeling vanaf een methode op basis van progestagenen alleen (pil, injectie of implantaat met alleen progestagenen) of van een spiraaltje (IUD) dat progestagenen afgeeft

De vrouw kan op elke dag overschakelen vanaf een pil die alleen progestagenen bevat (overschakeling vanaf een implantaat of een spiraaltje op de dag van verwijdering, vanaf een injecteerbaar product als de volgende injectie moet worden gegeven), maar in al die gevallen moet worden aangeraden om gedurende de eerste 7 dagen van inname van de tabletten tevens een barrièremethode te gebruiken.

- Na een miskraam/abortus in het eerste trimester

De vrouw mag onmiddellijk starten. Ze hoeft dan geen aanvullende contraceptieve maatregelen te nemen.

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

Vrouwen moeten de raad krijgen om te starten op dag 21 tot dag 28 na de bevalling of een miskraam in het tweede trimester. Als de vrouw later start, moet ze de raad krijgen om de eerste 7 dagen tevens een barrièremethode te gebruiken. Als er echter al geslachtsgemeenschap is geweest, dan moet een eventuele zwangerschap worden

uitgesloten of moet de vrouw haar eerste menstruatie afwachten voor ze met een COC mag beginnen.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Beleid bij gemiste tabletten

Er hoeft geen rekening te worden gehouden met de placebotabletten van de laatste (4e) rij van de blisterverpakking. Ze moeten echter worden weggegooid om een onopzettelijke verlenging van de fase met placebotabletten te vermijden. Het volgende advies geldt alleen voor **gemiste actieve tabletten**:

Als de gebruikster **minder dan 24 uur** te laat is met de inname van haar tablet is de contraceptieve betrouwbaarheid niet verminderd. Zij moet de tablet innemen zodra ze eraan denkt en ze moet de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip innemen.

Als ze een tablet **meer dan 24 uur** te laat heeft ingenomen, kan de contraceptieve bescherming verminderen. Het beleid bij vergeten tabletten kan worden gebaseerd op de volgende twee basisregels:

1. het aanbevolen tabletvrije interval bedraagt 4 dagen, de inname van de tabletten mag nooit meer dan 7 dagen worden onderbroken.
2. de tabletten moeten 7 dagen ononderbroken worden ingenomen voor een adequate onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovariumas.

Daardoor kan men in de dagelijkse praktijk het volgende advies geven:

- Dag 1-7

De gebruikster moet de vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tezeldertijd neemt. Daarna neemt ze de tabletten verder op het gebruikelijke tijdstip in. Bovendien moet ze gedurende de volgende 7 dagen een barrièremethode zoals een condoom gebruiken. Als er de voorbije 7 dagen betrekkingen hebben plaatsgevonden, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een zwangerschap. Hoe meer tabletten er werden overgeslagen en hoe dichter dat bij de placebotabletfase was, des te hoger is het risico op een zwangerschap.

- Dag 8-14

De gebruikster moet de vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tezeldertijd neemt. Daarna neemt ze de tabletten verder op het gebruikelijke tijdstip in. Indien de vrouw tijdens de 7 dagen voor de eerste vergeten tablet haar tabletten correct heeft ingenomen, zijn aanvullende contraceptieve maatregelen niet nodig. Als ze echter meer dan 1 tablet heeft gemist, moet de vrouw de raad krijgen om gedurende 7 dagen extra voorzorgsmaatregelen te nemen.

- Dag 15-24

Er is een risico op verminderde betrouwbaarheid gezien de aankomende placebotabletfase. Door het schema van inname van de tabletten aan te passen, kan echter nog worden voorkomen dat de contraceptieve bescherming afneemt. Als een van de volgende twee opties

wordt gevolgd, hoeven er geen extra contraceptieve maatregelen te worden gebruikt op voorwaarde dat de vrouw alle tabletten correct heeft ingenomen de laatste 7 dagen voor de eerste gemiste tablet. Is dat niet het geval dan dient ze de eerste van de twee onderstaande mogelijkheden te volgen en daarenboven ook nog extra voorzorgen te nemen tijdens de volgende 7 dagen.

1. De gebruikster moet de vergeten tablet innemen zodra ze eraan denkt, ook al betekent dit dat ze twee tabletten tezelfdertijd neemt.

Ze neemt dan de tabletten verder in op het gebruikelijke uur tot de actieve tabletten zijn opgebruikt. De 4 placebotabletten van de laatste rij moeten worden weggegooid. De volgende blisterverpakking moet meteen worden gestart. De gebruikster zal waarschijnlijk geen dervingsbloeding krijgen voor het einde van de reeks met actieve tabletten van de tweede blisterverpakking, maar ze kan wel spotting of doorbraakbloedingen vertonen op de dagen dat ze tabletten inneemt.

2. De vrouw kan ook de raad krijgen om de inname van de actieve tabletten in de lopende blisterverpakking stop te zetten. Ze moet dan de placebotabletten van de laatste rij innemen gedurende hoogstens 4 dagen, met inbegrip van de dagen dat ze tabletten heeft gemist, en daarna gaat ze verder met de volgende blisterverpakking.

Als de vrouw tabletten heeft overgeslagen en daarna geen dervingsbloeding heeft gekregen tijdens de fase met de placebotabletten, moet de mogelijkheid van zwangerschap worden overwogen.

Advies in geval van gastro-intestinale stoornissen

In geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bv. braken of diarree) is het mogelijk dat de absorptie niet volledig is en moeten aanvullende contraceptieve maatregelen worden genomen. Als de vrouw moet braken binnen 3-4 uur na inname van een actieve tablet, moet zo snel mogelijk een nieuwe (vervangings)tablet worden ingenomen. De nieuwe tablet moet zo mogelijk worden ingenomen binnen 24 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname van de tablet. Als er meer dan 24 uur zijn verlopen, is het advies betreffende gemiste tabletten van toepassing dat wordt gegeven in rubriek 4.2 "Beleid bij gemiste tabletten". Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wenst te veranderen, moet ze de extra tablet(ten) van een andere blisterverpakking innemen.

Hoe een dervingsbloeding uitstellen

Om een menstruatie uit te stellen, moet de vrouw verder gaan met een andere blisterverpakking van Marliesexeltis zonder inname van de placebotabletten van haar lopende blisterverpakking. Zo kan ze de menstruatie uitstellen zolang ze dat wil, tot het einde van de actieve tabletten in de tweede blisterverpakking. Tijdens de verlenging kan de vrouw een doorbraakbloeding of spotting vertonen. De normale inname van Marliesexeltis wordt dan hervat na de fase van de placebotabletten.

Om haar menstruatie te verschuiven naar een andere dag van de week dan de vrouw gewoon is met haar huidige schema, kan ze de raad krijgen om de volgende fase van placebotabletten in te korten met het aantal dagen dat ze wenst. Hoe korter het interval, hoe groter de kans dat er geen doorbraakbloeding zal zijn en hoe groter de kans op doorbraakbloeding en spotting tijdens de volgende blisterverpakking (net zoals bij het uitstellen van de dervingsbloeding).

Bijkomende informatie over speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

Marliesexeltis is uitsluitend geïndiceerd na de menarche.

Ouderen

Marliesexeltis is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Marliesexeltis is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leverziektes (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Patiënten met nierfunctiestoornis

Marliesexeltis is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige nierfunctiestoornis of acuut nierfalen (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale contraceptiva (CHC's) mogen niet worden gebruikt in de volgende situaties. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens gebruik van CHC's, moet de inname van het product onmiddellijk worden stopgezet.

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bv. diepe veneuze trombose (DVT) of longembolie (PE))
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
 - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
 - Een hoog risico van veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
 - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bv. angina pectoris)
 - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bv. transient ischaemic 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 dislipoproteïnemie
- Bestaan of voorgeschiedenis van ernstige leverziekte zolang de leverfunctiewaarden niet normaal zijn geworden

- Ernstige nierinsufficiëntie of acute nierinsufficiëntie
- Levertumor of voorgeschiedenis van levertumor (goedaardig of kwaadaardig)
- Bekende of vermoede kanker waarop geslachtshormonen een invloed hebben (bv. van de geslachtsorganen of de borsten)
- Vaginale bloeding van onbekende oorsprong

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

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

Indien een VTE of ATE wordt vermoed of bevestigd, moet het gebruik van het CHC worden stopgezet. Indien er een antistollingsbehandeling wordt gestart, moet met een andere adequate vorm van anticonceptie worden begonnen omdat de antistollingsbehandeling (coumarinen) teratogeen is.

Circulatoire aandoeningen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal contraceptivum (CHC) verhoogt het risico van veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals Marliesexeltis, kunnen tot twee keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico van VTE mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Marliesexeltis, 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 CHC nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**

Bij vrouwen die geen CHC 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 schatting¹ zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een drospirenonbevattende CHC gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6

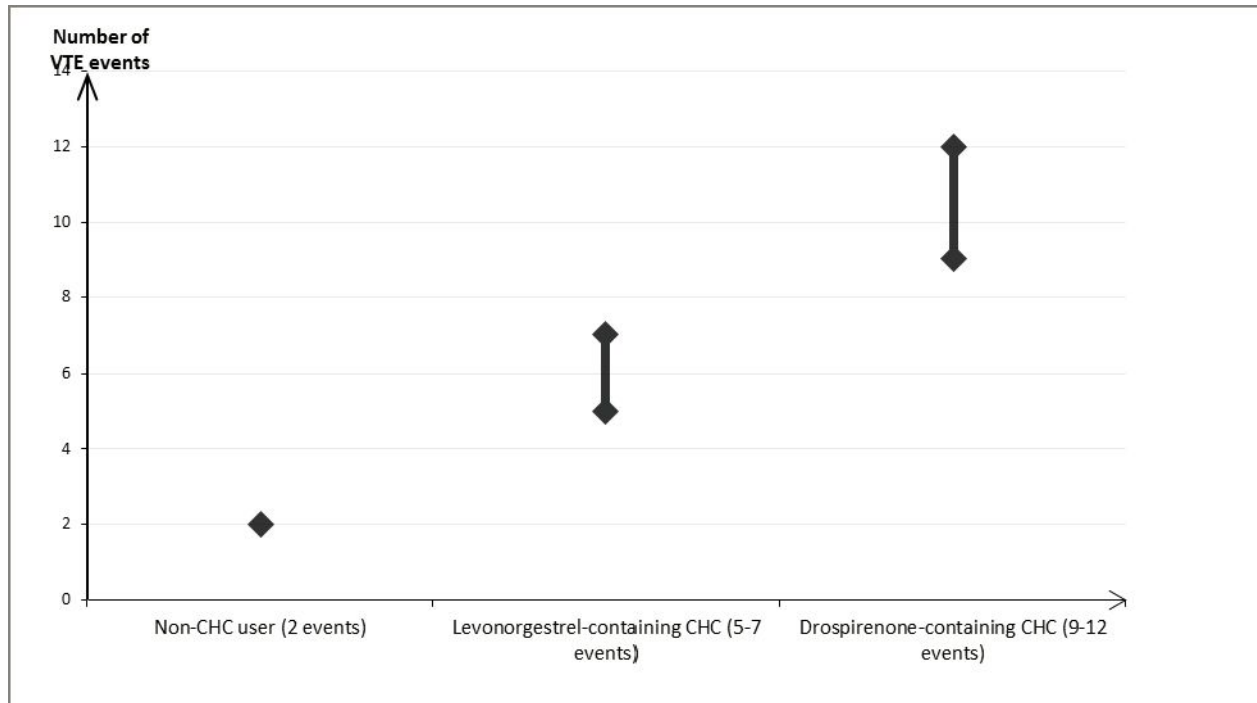
¹ Deze incidenties werden geschat op basis van alle epidemiologische onderzoeksgegevens samen, met gebruik van relatieve risico's voor de verschillende producten, vergeleken met levonorgestrelbevattende CHC.

² vrouwen die een levonorgestrelbevattende CHC gebruiken.

In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar



In extreem zelden voorkomende gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een CHC, bv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën.

Risicofactoren voor VTE

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een CHC kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie tabel).

Marliesexeltis is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een hoog 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 CHC 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. |

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

| | |
|--|--|
| | Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn. |
| Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren | In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pil te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Marliesexeltis niet vooraf is gestaakt. |
| Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders). | Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een CHC. |
| 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 | Vooraf boven de 35 jaar |

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

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

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een CHC 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 (bv. "kortademigheid", "hoesten") zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bv. 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 CHC's geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bv. 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 CHC is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie tabel). Marliesexeltis 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 CHC 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 CHC willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen. |
| Hypertensie | |
| Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²) | Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren |
| Positieve familiegeschiedenis (oort opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders). | Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een CHC |
| Migraine | Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een CHC (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen |
| Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten | Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus. |

Symptomen van ATE

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

In sommige epidemiologische studies is bij vrouwen die gedurende lange tijd een COC (> 5 jaar) gebruikten een verhoogd risico op cervixkanker gerapporteerd. Er blijft echter discussie bestaan over de mate waarin die bevinding toe te schrijven is aan versturende effecten zoals seksueel gedrag en andere factoren zoals het humaan papillomavirus (HPV).

In een meta-analyse van 54 epidemiologische studies werd een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) op borstkanker waargenomen bij vrouwen die op dat moment COC's gebruiken. Het extra risico verdwijnt geleidelijk over een periode van 10 jaar na het beëindigen van het COC. Aangezien borstkanker bij vrouwen jonger dan 40 jaar zelden voorkomt, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij huidige of vroegere gebruiksters van een COC klein ten opzichte van het totale borstkankerrisico. Deze studies tonen geen oorzakelijk verband aan. Het waargenomen patroon van verhoogd risico is mogelijk toe te schrijven aan een snellere diagnose van borstkanker bij COC-gebruiksters, de biologische effecten van COC's of een combinatie van beide. Borstkankers die gediagnosticeerd werden bij vrouwen die ooit een oraal combinatiecontraceptivum hebben gebruikt, zijn klinisch minder vergevorderd dan kankers gediagnosticeerd bij andere vrouwen.

Bij gebruiksters van een COC zijn in zeldzame gevallen goedaardige levertumoren gerapporteerd en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. In geïsoleerde gevallen hebben die tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Bij hevige pijn in de bovenbuik, leververgroting of tekenen van intra-abdominale bloeding bij gebruiksters van een COC moet men bij de differentiële diagnose aan een levertumor denken.

Bij gebruik van hoger gedoseerde COC's (50 µg ethinylestradiol) vermindert het risico op endometrium- en ovariumkanker. Of dat ook zo is met lager gedoseerde COC's, moet nog worden bevestigd.

Andere aandoeningen

Het progestatium in Marliesexeltis is een aldosteronantagonist met kaliumsparende eigenschappen. In de meeste gevallen wordt geen stijging van de kaliumspiegel verwacht. In een klinische studie stegen de serumkaliumspiegels echter licht bij sommige patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie die drospirenon innamen en tegelijkertijd kaliumsparende geneesmiddelen gebruikten, maar de stijging was niet significant. Daarom wordt aanbevolen om

het serumkalium te controleren tijdens de eerste behandelingscyclus bij patiënten die nierinsufficiëntie hebben en voorafgaand aan de behandeling een hoog normaal serumkalium vertonen, en vooral tijdens concomitant gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen. Zie ook rubriek 4.5.

Vrouwen met hypertriglyceridemie of een positieve familiale anamnese daarvan kunnen een hoger risico lopen op pancreatitis tijdens gebruik van COC's.

Hoewel een geringe verhoging van de bloeddruk gerapporteerd is bij veel vrouwen die COC's gebruiken, is er zelden sprake van een klinisch relevante bloeddrukstijging. Alleen in deze zeldzame gevallen is het verantwoord onmiddellijk de COC's te stoppen. Indien een gebruikster van een COC met vooraf bestaande hypertensie blijvend verhoogde bloeddrukwaarden heeft of als de significant verhoogde bloeddruk niet reageert op antihypertensieve behandeling, moeten de COC's worden stopgezet. Men kan eventueel besluiten opnieuw met een COC te beginnen indien de bloeddrukwaarden met een antihypertensieve behandeling normaliseren.

De volgende aandoeningen kunnen optreden of verslechteren tijdens de zwangerschap en bij gebruik van COC's, maar de aanwijzingen voor een verband met het gebruik van COC's zijn niet doorslaggevend: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematosus; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; otosclerosegerelateerde gehoordaling.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem uitlokken of verergeren.

Bij acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kan het nodig zijn het gebruik van COC's stop te zetten tot de merkers van de leverfunctie weer normaal zijn. Als er opnieuw cholestatische geelzucht en/of pruritus optreedt nadat die eerder tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van orale geslachtssteroiden is opgetreden, moet het COC worden stopgezet.

Hoewel COC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en de glucosetolerantie, zijn er geen aanwijzingen dat het therapeutische schema moet worden gewijzigd bij diabetespatiënten die laaggedoseerde COC's gebruiken (met < 0,05 mg ethinylestradiol). Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden gevolgd, vooral tijdens de eerste maanden dat ze het orale combinatiecontraceptivum innemen.

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.

Het verergeren van epilepsie, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn gerapporteerd tijdens gebruik van COC's.

Af en toe kan chloasma optreden, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een neiging tot chloasma moeten blootstelling aan zon en ultraviolette straling vermijden tijdens het gebruik van een COC.

Klinisch onderzoek/raadpleging

Voor men Marliesexeltis start of opnieuw start is een volledig klinisch onderzoek (met inbegrip van familiale anamnese) vereist en moet zwangerschap worden uitgesloten. Met moet de bloeddruk meten en een klinisch onderzoek doen op geleide van de 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 Marliesexeltis ten opzichte van andere CHC's, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet de instructie krijgen de bijsluiter zorgvuldig te lezen en de adviezen op te volgen. Hoe vaak en op welke wijze de vrouw achteraf wordt onderzocht, hangt af van de bestaande praktijkrichtlijnen en moet aan elke vrouw afzonderlijk worden aangepast.

Vrouwen moeten het advies krijgen dat hormonale contraceptiva geen bescherming bieden tegen hiv-infectie (aids) of tegen andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van COC's kan verminderen als er bv. actieve tabletten worden overgeslagen (zie rubriek 4.2), in geval van gastro-intestinale stoornissen tijdens de inname van de actieve tabletten (zie rubriek 4.2) of concomitante medicatie (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

Bij alle COC's kan onregelmatig bloedverlies (tussentijds vaginaal bloedverlies of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van gebruik. Een evaluatie van een onregelmatige bloeding heeft dan ook maar zin na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Als de onregelmatige bloedingen aanhouden of optreden na vroegere regelmatige cycli, moet aan niet-hormonale oorzaken worden gedacht en zijn goede diagnostische maatregelen geïndiceerd om kanker of zwangerschap uit te sluiten. Die kunnen een curettage omvatten.

Bij sommige vrouwen treedt geen dervingsbloeding op tijdens de fase met de placebotabletten. Als de vrouw het COC heeft ingenomen volgens de aanwijzingen van rubriek 4.2 is een zwangerschap onwaarschijnlijk. Als het COC echter niet volgens deze aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven dervingsbloeding of als de dervingsbloeding twee keer uitblijft, dan moet men een zwangerschap uitsluiten voordat het COC verder mag worden gebruikt.

Marliesexeltis bevat lactose en natrium

Elke roze tablet van dit geneesmiddel bevat 44 mg lactosemonohydraat per tablet, elke witte tablet bevat 89,5 mg waterrij lactose. Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie die een lactosevrij dieet moeten volgen, moeten daar rekening mee houden. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opm.: De voorschrijfinformatie van de concomitante geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C-virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3).

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

- Effecten van andere geneesmiddelen op Marliesexeltis

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren, wat kan leiden tot een hogere klaring van geslachtshormonen en tot een doorbraakbloeding en/of mislukken van de contraceptie.

Management

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

Kortetermijnbehandeling

Vrouwen die behandeld worden met enzyminducerende geneesmiddelen moeten tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode gebruiken naast het COC. De barrièremethode moet worden gebruikt tijdens de hele concomiterende behandeling en gedurende 28 dagen na stopzetting hiervan. Als de behandeling met het geneesmiddel langer duurt dan het moment waarop de laatste actieve tablet in de COC-verpakking moet worden ingenomen, moeten de placebotabletten weggegooid worden en moet er meteen met een nieuwe verpakking van het COC worden gestart.

Langetermijnbehandeling

Bij vrouwen die een langetermijnbehandeling met leverinducerende werkzame stoffen krijgen, wordt aanbevolen om tevens een betrouwbare niet-hormonale anticonceptiemethode te gebruiken.

De volgende interacties werden in de literatuur gerapporteerd.

Stoffen die de klaring van COC's verhogen (verminderde werkzaamheid van COC's door enzyminductie),

bv.:

barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en hiv-medicatie ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die de kruidenremedie sint-janskruid (*hypericum perforatum*) bevatten.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van COC's:

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

Daarom moet de voorschrijfinformatie van concomiterende hiv-/HCV-medicatie worden geraadpleegd om mogelijke interacties en desbetreffende aanbevelingen na te gaan. In twijfelgevallen moeten vrouwen die een behandeling krijgen met een proteaseremmers of een non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor aanvullend een anticonceptieve barrièremethode gebruiken.

Stoffen die de klaring van COC's verlagen (enzymremmers):

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is nog niet bekend.

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van het oestrogeen of het progestageen of van beide verhogen.

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

Er is aangetoond dat etoricoxib in een dosering van 60 tot 120 mg/dag de plasmaconcentraties van ethinylestradiol met respectievelijk een factor 1,4 tot 1,6 verhoogt als het samen wordt ingenomen met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevat.

- Effecten van Marliesexeltis op andere geneesmiddelen

Orale contraceptiva kunnen invloed uitoefenen op het metabolisme van bepaalde andere werkzame bestanddelen. De plasma- en weefselconcentraties kunnen dan ook stijgen (bv. ciclosporine) of dalen (bv. lamotrigine).

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

Klinische gegevens geven aan dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt, waardoor hun plasmaconcentratie licht (bv. theofylline) of matig (bv. tizanidine) toeneemt.

- Andere vormen van interactie

Bij patiënten zonder nierinsufficiëntie had concomitant gebruik van drospirenon en ACE-remmers of NSAID's geen significant effect op het serumkalium. Concomitant gebruik van Marliesexeltis met aldosteronantagonisten of kaliumsparende diuretica werd echter niet onderzocht. In dat geval moet het serumkalium worden gecontroleerd tijdens de eerste behandelingscyclus. Zie ook rubriek 4.4.

- Laboratoriumtests

Het gebruik van contraceptieve steroïden kan invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratoriumtests, waaronder biochemische parameters van de lever-, de schildklier-, de bijnier- en de nierfunctie, de plasmaspiegels van (drager)eiwitten, zoals corticosteroïdbindende globuline en lipiden-/lipoproteïne fracties, parameters van het koolhydraatmetabolisme en parameters van de stolling en de fibrinolyse. De veranderingen blijven doorgaans binnen de normale laboratoriumwaarden. Door zijn lichte antimineralecorticoïde activiteit veroorzaakt drospirenon een stijging van de plasmarenineactiviteit en het plasma-aldosteron.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Marliesexeltis is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Als er een zwangerschap optreedt tijdens gebruik van Marliesexeltis, moet het preparaat onmiddellijk worden stopgezet. Uitgebreide epidemiologische studies hebben geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen in het licht gesteld bij kinderen van vrouwen die COC's innamen voor de zwangerschap, en evenmin werden teratogene effecten waargenomen als per ongeluk COC's werden ingenomen tijdens de zwangerschap.

In dieronderzoeken werden bijwerkingen tijdens de zwangerschap en de borstvoeding waargenomen (zie rubriek 5.3). Op grond van die diergegevens kunnen bijwerkingen als gevolg van de hormonale werking van de werkzame bestanddelen niet worden uitgesloten. De algemene ervaring met COC's tijdens de zwangerschap heeft echter geen aanwijzingen opgeleverd van bijwerkingen bij de mens.

De beschikbare gegevens over het gebruik van Marliesexeltis tijdens de zwangerschap zijn te beperkt om conclusies te trekken over negatieve effecten van Marliesexeltis op de zwangerschap, de gezondheid van de foetus of de pasgeborene. Tot nog toe zijn er geen relevante epidemiologische gegevens voorhanden.

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

Borstvoeding

De borstvoeding kan worden beïnvloed door COC's aangezien ze de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen wijzigen. Daarom wordt het gebruik van COC's doorgaans niet aanbevolen tot de moeder die borstvoeding geeft, haar kind volledig heeft gespeend. Kleine hoeveelheden van de contraceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen in de moedermelk worden uitgescheiden tijdens gebruik van COC's. Deze hoeveelheden kunnen invloed op het kind hebben.

Vruchtbaarheid

Marliesexeltis is geïndiceerd om zwangerschap te voorkomen. Voor informatie over de terugkeer van de vruchtbaarheid, zie rubriek 5.1.

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

Er werd geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Er werden geen effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken waargenomen bij vrouwen die COC's gebruikten.

4.8 Bijwerkingen

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

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd bij gebruik van Marliesexeltis.

De onderstaande tabel vermeldt bijwerkingen volgens de MedDRA-systeem-/orgaanklasse (MedDRA SOCs). De frequenties zijn gebaseerd op gegevens van klinische studies. De geschiktste MedDRA-term wordt gebruikt om een bepaalde reactie en haar synoniemen en verwante aandoeningen te beschrijven.

Bijwerkingen die in verband werden gebracht met het gebruik van Marliesexeltis als oraal contraceptivum of bij de behandeling van matige acne vulgaris volgens de MedDRA-systeem-/orgaanklasse en MedDRA-termen.

| Systeem-/orgaanklasse (MedDRA versie 9.1) | Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) | Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) | Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) | Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
|---|--|---|--|--|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | | Candidiase | |
| Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen | | | Bloedarmoede Trombocytemie | |
| Immuunsysteem-aandoeningen | | | Allergische reactie | Overgevoeligheid, Exacerbatie van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem |
| Endocriene aandoeningen | | | Endocriene aandoening | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | | Verhoogde eetlust Anorexie Hyperkaliëmie Hyponatriëmie | |
| Psychische stoornissen | Emotionele labiliteit | Depressie Zenuwachtigheid Slaperigheid | Anorgasmie Insomnia | |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | Hoofdpijn | Duizeligheid Paresthesie | Vertigo Tremor | |
| Oogaandoeningen | | | Conjunctivitis Droog oog | |

| | | | | |
|--|--|---|--|---------------------|
| | | | Oogaandoeningen | |
| Hartaandoeningen | | | Tachycardie | |
| Bloedvat-aandoeningen | | Migraine Spataders Hypertensie | Flebitis Bloedvat-aandoeningen Epistaxis Syncope Veneuze tromboembolie (VTE) Arteriële tromboembolie (ATE) | |
| Maag-darmstelsel-aandoeningen | Nausea | Buikpijn Braken Dyspepsie Flatulentie Gastritis Diarree | Uitgezet abdomen Maag-darmstelsel-aandoeningen Gastro-intestinale volheid Hiatushernia Candidiase van de mond Constipatie Droge mond | |
| Lever- en galaandoeningen | | | Galpijn Cholecystitis | |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen | | Acne Jeuk Rash | Chloasma Eczeem Alopecia Acneachtige dermatitis Droge huid Erythema nodosum Hypertrichose Huidaandoening Huidstriemen Contactdermatitis Fotosensitieve dermatitis Huidnodulus | Erythema multiforme |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | | Rugpijn Pijn in extremiteit Spierkrampen | | |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Pijnlijke borsten Metrorragie* Amenorroe | Vaginale candidiase Bekkenpijn Borstvergroting Fibrocystische borsten Bloeding uit de baarmoeder/vagina | Dyspareunie Vulvovaginitis Bloeding na coïtus Dervingsbloeding Cyste in de borst Hyperplasie van de borsten Borsttumor | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | * Genitaal verlies Warmteopwellingen Vaginitis Menstruatiestoornissen Dysmenorroe Hypomenorroe Menorragie Droge vagina Verdacht Papanicolaou-uitstrijkje Verminderde libido | Baarmoederhalspoliep Endometriumatrofie Ovariumcyste Vergroting van de baarmoeder | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | Asthenie Meer zweten Oedeem (veralgemeend oedeem, perifere oedeem, oedeem van het gezicht) | Malaise | |
| Onderzoeken | | Gewichtstoename | Gewichtsverlies | |

*onregelmatige bloedingen verdwijnen gewoonlijk tijdens de verdere behandeling

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

De volgende ernstige bijwerkingen werden gerapporteerd bij vrouwen die COC's gebruikten die worden besproken in rubriek 4.4:

- Veneuze trombo-embolische aandoeningen
- Arteriële trombo-embolische aandoeningen
- Hypertensie;
- Levertumoren;
- Optreden of verslechtering van aandoeningen waarbij een verband met het gebruik van COC's niet conclusief is: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, baarmoedermyoom, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom, cholestatische icterus;
- Melasma;
- Bij acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het nodig zijn om het gebruik van COC's stop te zetten tot de merkers van de leverfunctie weer normaal worden.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem uitlokken of verergeren.

De frequentie van diagnose van borstkanker is zeer licht verhoogd bij vrouwen die gecombineerde orale contraceptiva gebruiken. Aangezien borstkanker zeldzaam is bij vrouwen jonger dan 40 jaar,

is het extra aantal gevallen klein in verhouding tot het totale risico op borstkanker. Het oorzakelijke verband met het gebruik van COC's is niet bekend. Voor meer informatie, zie rubriek 4.3 en 4.4.

Interacties

Doorbraakbloeding en/of falende anticonceptie kunnen het gevolg zijn van interacties van andere geneesmiddelen (enzyminduceerders) met orale contraconceptiva (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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is nog geen ervaring met overdosering van Marliesexeltis. Op grond van de algemene ervaring met gecombineerde orale contraceptiva kunnen de volgende symptomen optreden bij inname van een overdosis van actieve tabletten: nausea, braken en dervingsbloeding. Een dervingsbloeding kan zelfs optreden bij meisjes voor de menarche als ze het geneesmiddel per vergissing innemen. Er zijn geen antidota en de verdere behandeling moet symptomatisch zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties.

ATC-code: G03AA12

Pearlindex voor falen van de methode: 0,41 (bovenste tweezijdige limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,85),

Totale Pearlindex (falen van de methode + falen van de patiënte): 0,80 (bovenste limiet van het tweezijdige 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,30).

Werkingsmechanisme

Het contraceptieve effect van Marliesexeltis is gebaseerd op een interactie van verschillende factoren. De belangrijkste zijn remming van de ovulatie en veranderingen van het endometrium.

Farmacodynamisch effect

In een studie met ovulatiëremming gedurende 3 cycli waarin een 24 dagschema van drospirenon 3 mg / ethinylestradiol 0,020 mg werd vergeleken met een 21 dagschema, werd een sterkere onderdrukking van de follikelvorming gezien bij toediening in een 24 dagschema. Na opzettelijke toedieningsfouten tijdens de derde behandelingscyclus, vertoonde een hoger percentage van de vrouwen in het 21 dagschema ovariële activiteit met inbegrip van escape-ovulatie in vergelijking met de vrouwen in het 24 dagschema. In de cyclus na de behandeling herstelde de ovariële activiteit zich tot het niveau voor behandeling bij 91,8% van de vrouwen die het 24 dagschema volgden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Marliesexeltis is een gecombineerd oraal contraceptivum met ethinylestradiol en het progestageen drospirenon. In een therapeutische dosering heeft drospirenon ook antiandrogene en lichte antimineralecorticoïde eigenschappen. Het heeft geen oestrogene, glucocorticoïde en antiglucocorticoïde werking. Daardoor heeft drospirenon een farmacologisch profiel dat sterk lijkt op het natuurlijke hormoon progesteron.

Er zijn aanwijzingen in klinische studies dat de lichte antimineralecorticoïde eigenschappen van Marliesexeltis resulteren in een licht antimineralecorticoïd effect.

Er werden twee multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies uitgevoerd om de werkzaamheid en de veiligheid van ethinylestradiol/drospirenon te evalueren bij vrouwen met een matige acne vulgaris.

Na zes maanden behandeling resulteerde ethinylestradiol/drospirenon in vergelijking met de placebo in een statistisch significant sterkere daling van de inflammatoire letsels met 15,6% (49,3% versus 33,7%), van de niet-inflammatoire letsels met 18,5% (40,6% versus 22,1%) en van het totale aantal letsels met 16,5% (44,6% versus 28,1%). Bovendien was het percentage van de proefpersonen met een score "geen letsels" of "bijna geen letsels" op de ISGA-schaal (Investigator's Static Global Assessment) 11,8% hoger (18,6% versus 6,8%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Drospirenon

Absorptie

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

Distributie

Na orale toediening dalen de serumdrospirenonspiegels met een terminale halfwaardetijd van 31 uur.

Drospirenon bindt zich aan serumalbumine en niet aan sex hormone binding globulin (SHBG) of corticoid binding globulin (CBG). Slechts 3 - 5% van de totale serumconcentratie van het werkzame bestanddeel is aanwezig als vrij steroïd. De door ethinylestradiol veroorzaakte stijging van SHBG heeft geen invloed op de serumeiwitbinding van drospirenon. Het gemiddelde oenschijnlijke distributievolume van drospirenon is $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformatie

Drospirenon wordt sterk gemetaboliseerd na orale toediening. De belangrijkste metabolieten in het plasma zijn de zure vorm van drospirenon, die wordt gevormd door opening van de lactonring, en 4,5-dihydrodrospirenon-3-sulfaat, gevormd door reductie gevolgd door sulfatering. Drospirenon ondergaat ook een oxidatief metabolisme gekatalyseerd door CYP3A4.

In vitro is drospirenon een zwakke tot matige remmer van de cytochroom P450-enzymen CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4.

Eliminatie

De metabole klaring van drospirenon in serum is $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon wordt slechts in sporenhoeveelheden in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten van drospirenon worden in de feces en de urine uitgescheiden met een excretiesnelheid van ongeveer 1,2 tot 1,4. De halfwaardetijd van de excretie van metabolieten in de urine en de feces is ongeveer 40 u.

Steady-state

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

Speciale populaties

Effect van nierinsufficiëntie

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

Effect op leverinsufficiëntie

In een studie met eenmalige doses was de orale klaring (CL/F) ongeveer 50% lager bij vrijwilligsters met matige leverinsufficiëntie dan bij vrijwilligsters met een normale leverfunctie. De waargenomen daling van de klaring van drospirenon bij vrijwilligsters met matige leverinsufficiëntie resulteerde niet in een duidelijk verschil in de serumkaliumconcentraties. Zelfs in geval van diabetes en concomitante behandeling met spironolacton (twee factoren die een patiënt kunnen predisponeren voor hyperkaliëmie) werd geen stijging van de serumkaliumconcentraties tot boven de bovenste limiet van de normaalwaarden waargenomen. Daaruit kan worden besloten dat drospirenon goed wordt verdragen door patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B).

Etnische groepen

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

Ethinylestradiol

Absorptie

Per os toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Pieks serumconcentraties van ongeveer 33 pg/ml worden bereikt binnen 1-2 uur na eenmalige orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 60% als gevolg van presystemische conjugatie en eerstestapagemetabolisme. Concomitante inname van voedsel verlaagde de biologische beschikbaarheid van ethinylestradiol bij ongeveer 25% van de onderzochte proefpersonen, terwijl er bij de anderen geen verandering werd waargenomen.

Distributie

De serumconcentraties van ethinylestradiol dalen in twee fasen, de terminale eliminatiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Ethinylestradiol wordt sterk, maar aspecifiek gebonden aan serumalbumine (ongeveer 98,5%) en induceert een stijging van de

serumconcentraties van SHBG en corticoïdbindende globuline (CBG). Er werd een ogenschijnlijk distributievolume van ongeveer 5 l/kg gemeten.

Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat een belangrijk eerstestapmetabolisme in de darm en de lever. Ethinylestradiol wordt vooral gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering, maar er worden allerhande gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd, en die zijn aanwezig als vrije metabolieten of als glucuroniden en sulfaat. De metabole klaring van ethinylestradiol is ongeveer 5 ml/min/kg.

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

Eliminatie

Ethinylestradiol wordt niet in significante mate geëxcreteerd in onveranderde vorm. De metabolieten van ethinylestradiol worden geëxcreteerd in een urine-galverhouding van 4:6. De halfwaardetijd van de excretie van metabolieten is ongeveer 1 dag.

Steady-state

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren bleven de effecten van drospirenon en ethinylestradiol beperkt tot de effecten van de bekende farmacologische werking. In onderzoek naar reproductietoxiciteit werden embryotoxische en foetotoxische effecten waargenomen bij proefdieren. Die effecten werden als speciesspecifiek beschouwd. Bij een blootstelling die geacht wordt hoger te liggen dan het niveau waaraan de mens die ethinylestradiol/drospirenon gebruikt wordt blootgesteld, werden effecten op de seksuele differentiatie waargenomen bij rattenfoetussen, maar niet bij apen.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Environmental risk assessment studies hebben aangetoond dat ethinylestradiol en drospirenon een potentieel risico hebben voor het watermilieu (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Actieve filmomhulde tabletten (roze):

- **Kern van de tablet:**
 - Lactosemonohydraat
 - Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)
 - Povidon (E1201)
 - Natriumcroscarmellose
 - Polysorbaat 80 (E433)
 - Magnesiumstearaat (E470b)
- **Filmomhulling van de tablet:**
 - Polyvinylalcohol
 - Titaandioxide (E171)
 - Macrogol
 - Talk (E553b)

- Geel ijzeroxide (E172)
- Rood ijzeroxide (E172)
- Zwart ijzeroxide (E172)

Placebo filmomhulde tabletten (wit):

- **Kern van de tablet:**
 - Watervrij lactose
 - Povidon (E1201)
 - Magnesiumstearaat (E470b)
- **Filmomhulling van de tablet:**
 - Polyvinyl alcohol deels gehydrolyseerd
 - Titaandioxide (E171)
 - Macrogol
 - Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere tot licht opake, transparante PVC/PVdC-Al-blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten:

- 1 x 28 filmomhulde tabletten (24 actieve tabletten plus 4 placebotabletten)
- 3 x 28 filmomhulde tabletten (24 actieve tabletten plus 4 placebotabletten)
- 6 x 28 filmomhulde tabletten (24 actieve tabletten plus 4 placebotabletten)
- 13 x 28 filmomhulde tabletten (24 actieve tabletten plus 4 placebotabletten)

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico voor het milieu vormen (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd .

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

Exeltis Germany GmbH
 Adalperostraße 84
 85737 Ismaning
 Duitsland

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

BE444272

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10/2013

Datum van laatste hernieuwing: 06/06/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2024