

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CLAUDIA-35, 2mg/0,035mg omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke omhulde tablet bevat 2 mg cyproteronacetaat en 0,035 mg ethinyloestradiol.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke omhulde tablet bevat 27,659 mg lactose (als monohydraat) en 19,637 mg sucrose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

Gele, biconvexe, ronde, met suiker omhulde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige acne als gevolg van gevoeligheid voor androgenen (met of zonder seborroe) en/of hirsutisme bij vrouwen van vruchtbare leeftijd.

Voor de behandeling van acne mag CLAUDIA-35 alleen worden gebruikt na mislukken van een topische behandeling of een systemische behandeling met antibiotica.

Aangezien CLAUDIA-35 ook een hormonaal anticonceptivum is, mag het niet worden gebruikt in combinatie met andere hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.3).

4.2 Dosering en wijze van toediening

CLAUDIA-35 inhibeert de ovulatie en weerhoudt hierdoor conceptie. Patiënten die CLAUDIA-35 gebruiken mogen hierdoor geen enkel bijkomend hormonaal anticonceptivum gebruiken omdat dit de patiënt zou blootstellen aan excessieve hormoon dosissen en dit is niet nodig voor een effectieve contraceptie.

Dosering

Eerste fase van de behandeling:

Elke dag een tablet innemen gedurende 21 dagen, vanaf de eerste dag van de menstruatiedicyclus (de eerste dag van de maandstonden stemt overeen met dag 1).

Vrouwen met amenorroe moeten onmiddellijk met de behandeling starten. De eerste dag van inname wordt in dit geval beschouwd als de eerste dag van de cyclus.

Volgende fasen:

Elke volgende kuur wordt gestart na 7 tabletvrije dagen na de vorige kuur.

Als ook de contraceptieve werking van CLAUDIA-35 te baat moet worden genomen, is het essentieel de bovenvermelde instructies strikt na te leven. Mocht er geen bloeding optreden tijdens het tabletvrije interval, moet de mogelijkheid van een zwangerschap worden uitgesloten voor de volgende verpakking wordt gestart.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Bij overschakeling van een ander oraal anticonceptivum waarbij de vrouw dan voortgaat op de contraceptieve werking van CLAUDIA-35 omhulde tabletten, moeten de onderstaande richtlijnen worden gevolgd:

Overschakeling van gecombineerde orale anticonceptiva - schema van 21 dagen:

De eerste tablet CLAUDIA-35 moet worden ingenomen op de eerste dag meteen na het einde van het vorige orale anticonceptivum. Er zijn geen aanvullende contraceptieve voorzorgen vereist.

Overschakeling van een gecombineerde pil - schema van 28 dagen (elke dag een pil):

CLAUDIA-35 moet worden gestart na de laatste actieve tablet van de verpakking van de vorige pil. De eerste tablet van CLAUDIA-35 wordt de volgende dag ingenomen. Dan zijn geen aanvullende contraceptieve voorzorgen vereist.

Overschakeling van een pil die alleen progestagenen bevat:

De eerste tablet van CLAUDIA-35 moet worden ingenomen op de eerste dag van de bloeding, ook als de vrouw die dag al een pil met alleen progestagenen heeft ingenomen. Dan zijn geen aanvullende contraceptieve voorzorgen vereist. De resterende pillen met alleen een progestageen moeten worden weggegooid.

Postpartaal gebruik en gebruik na een abortus:

Na een zwangerschap kan CLAUDIA-35 worden gestart 21 dagen na een vaginale bevalling op voorwaarde dat de patiënte volledig ambulante is en dat er zich geen postpartale complicaties hebben voorgedaan. De eerste 7 dagen van inname van de pil moeten aanvullende contraceptieve voorzorgen worden genomen. Aangezien de eerste postpartale ovulatie kan plaatsvinden voor de eerste bloeding, moet een andere methode van contraceptie worden toegepast tijdens het interval tussen de geboorte en de eerste kuur van tabletten. Borstvoeding is gecontra-indiceerd met CLAUDIA-35. Na een miskraam tijdens het eerste trimester mag CLAUDIA-35 meteen worden gestart. In dat geval zijn geen aanvullende contraceptieve voorzorgen vereist.

Duur van gebruik

De tijd nodig om de symptomen te verlichten bedraagt minstens drie maanden. De nood tot voortzetting van de behandeling moet periodiek door de behandelende arts worden geëvalueerd.

De duur van de behandeling is afhankelijk van de ernst van het ziektebeeld. Volledige remissie van acne wordt verwacht binnen een aantal maanden na het starten van de behandeling, maar in bepaalde ernstige gevallen kan een langere behandeling noodzakelijk zijn voordat het volledige voordeel zichtbaar is.

Het wordt aanbevolen om 3 tot 4 cycli nadat de acne is verdwenen, de behandeling stop te zetten en CLAUDIA-35 niet louter verder te zetten als oraal contraceptiemiddel. Herhaalde kuren met CLAUDIA-35 kunnen worden toegediend als de androgeenafhankelijke acne terugkeert. In dit geval moet een vroegtijdige herstart van CLAUDIA-35 worden overwogen. Ingeval CLAUDIA-35 opnieuw wordt gestart (na een pilvrij interval van 4 weken of langer), moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op VTE (zie rubriek 4.4).

Bijzondere gevallen waarin het nodig is een bijkomend contraceptivum te gebruiken

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Onregelmatige inname:

Als een tablet vergeten werd, het zo snel mogelijk innemen. Als dit tablet binnen de 12 uur na de voorziene inname wordt genomen, blijft de anticonceptieve werking behouden. Als het tablet meer dan 12 uur te laat wordt ingenomen, is een bijkomend contraceptivum nodig. Alleen het laatst vergeten tablet innemen; de vorige vergeten tabletten overslaan. De volgende zeven dagen een ander niet-hormonaal contraceptivum gebruiken (uitgezonderd de kalender- en temperatuurmethode) tegelijkertijd met de inname van de volgende zeven tabletten. Als de patiënte één of meer tabletten heeft overgeslagen tijdens de laatste 7 dagen van een verpakking, mag er geen pauze worden ingelast voor de volgende verpakking wordt gestart. In dit geval zal een onttrekkingsbloeding uitblijven tot aan het einde van de tweede doos. Een intermenstruele bloeding kan optreden tijdens de periode van inname, maar dit verschijnsel is klinisch niet significant. Als de patiënte geen enkele onttrekkingsbloeding heeft in de tabletvrije periode na de tweede doos, moet een eventuele zwangerschap uitgesloten worden voordat met de volgende doos begonnen wordt.

Maag-darm klachten:

Braken of diarree kunnen de efficiëntie van orale contraceptiva verminderen doordat volledige absorptie niet kan plaatsvinden. De tabletten van de gebruikte doos blijven innemen. Tijdens de periode van gastro-intestinale last en gedurende 7 dagen daarna moeten aanvullende, niet-hormonale methoden van contraceptie worden toegepast (behalve de kalender- of temperatuurmethode). Indien deze 7 dagen nog niet voorbij zijn aan het einde van de doos, moet meteen met de volgende doos worden doorgegaan. In dit geval zal een onttrekkingsbloeding uitblijven tot aan het einde van de tweede doos. Als de patiënte geen dervingsbloeding krijgt tijdens het tabletvrije interval na het einde van de tweede verpakking, moet de mogelijkheid van zwangerschap worden uitgesloten voor de volgende verpakking wordt gestart. Als de gastro-intestinale klachten aanhouden, moet het gebruik van andere contraceptiva overwogen worden.

Bijkomende informatie over speciale populaties

Kinderen en adolescenten

CLAUDIA-35 is uitsluitend geïndiceerd na menarche.

Ouderen

Niet van toepassing. CLAUDIA-35 is niet geïndiceerd na de menopauze.

Leverinsufficiëntie

CLAUDIA-35 is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leveraandoeningen zolang de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd. Zie ook rubriek 4.3.

Nierinsufficiëntie

Er is geen specifiek onderzoek verricht naar CLAUDIA-35 bij patiënten met nierinsufficiëntie. De beschikbare data geven geen aanleiding tot een verandering van behandeling voor deze patiëntengroep.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Preparaten die een combinatie van oestrogenen en progestagenen bevatten, mogen niet worden gebruikt in geval van de onderstaande situaties. Mocht een dergelijke aandoening

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

voor het eerst optreden tijdens het gebruik ervan, moet het product onmiddellijk worden stopgezet.

- Concomiterend gebruik met een ander hormonaal anticonceptivum (zie rubriek 4.1)
- Bestaan of voorgeschiedenis van veneuze trombose (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Bestaan of voorgeschiedenis van arteriële trombose (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoeningen (bijv. angina pectoris en transient ischaemic attack)
- Bestaan of voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident
- Aanwezigheid van een ernstige of meerdere risicofactoren voor veneuze of arteriële trombose (zie rubriek 4.4) zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dyslipoproteïnemie
- Erfelijke of verworven aanleg voor veneuze of arteriële trombose zoals resistentie tegen geactiveerde proteïne C (APC), antitrombine III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie, hyperhomocysteinemie en antifosfolipidenantistoffen (anticardiolipineantistoffen, lupus anticoagulans)
- Bekende of vermoede zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Bestaan of voorgeschiedenis van ernstige leverziekte, bijv. actieve virale hepatitis en ernstige cirrose zolang de leverfunctiewaarden niet normaal zijn geworden.
- Bestaan of voorgeschiedenis van levertumoren (goed- of kwaadaardig).
- CLAUDIA-35 is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten of met geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir bevatten (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5)
- Bekende of vermoede kanker die wordt beïnvloed door geslachtssteroiden (bijv. van de genitale organen of de borsten)
- Niet-gediagnosticeerde abnormale vaginale bloedingen.
- Geschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen.
- Meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

CLAUDIA-35 is niet bestemd voor gebruik door mannen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Medisch onderzoek

De evaluatie van vrouwen voordat zij orale anticonceptiva starten (en op regelmatige tijdstippen daarna), moet een persoonlijke en familiale medische voorgeschiedenis van de vrouw omvatten. Het lichamelijke onderzoek wordt bepaald door die voorgeschiedenis en door de contra-indicaties (rubriek 4.3) en waarschuwingen (rubriek 4.4) voor dat product. De frequentie en de aard van de evaluaties moet worden gebaseerd op relevante richtlijnen en moeten worden aangepast naargelang van de patiënte, maar de evaluatie moet omvatten: meting van de bloeddruk en, als de arts dat wenselijk acht, een onderzoek van de borsten, de buik en het bekken met inbegrip van een baarmoederhalsuitstrijkje voor cytologisch onderzoek.

Sluit de mogelijkheid van zwangerschap uit voor de behandeling wordt gestart.

Een vaginale bloeding waarvan de oorzaak niet bekend is, maar die doet denken aan een onderliggende aandoening, moet worden onderzocht.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Waarschuwingen

CLAUDIA-35 is samengesteld uit het progestageen cyproteronacetaat en het oestrogeen ethinylestradiol en wordt ingenomen gedurende 21 dagen van één maandcyclus. Het heeft hierdoor een zelfde samenstelling ten opzichte van een gecombineerd oraal contraceptivum (COC).

Duur van gebruik

De tijd nodig om de symptomen te verlichten bedraagt minstens drie maanden. De nood tot voortzetting van de behandeling moet periodiek door de behandelende arts worden geëvalueerd (zie rubriek 4.2).

Vrouwen moeten weten dat CLAUDIA-35 niet beschermt tegen hiv-infectie (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Aandoeningen die een strikt medisch toezicht vergen

Als de vrouw een van de onderstaande aandoeningen/risicofactoren vertoont, moeten de voordelen van gebruik van CLAUDIA-35 bij elke vrouw afzonderlijk worden afgewogen tegen de mogelijke risico's en moet dat met de vrouw worden besproken voor ze beslist om CLAUDIA-35 te starten. In geval van verergering, exacerbatie of ontstaan van een van die aandoeningen of risicofactoren, moet de vrouw contact opnemen met haar arts. De arts moet dan beslissen of het gebruik van CLAUDIA-35 moet worden stopgezet.

- Diabetes mellitus met licht vaatlijden of lichte nefropathie, retinopathie of neuropathie
- Hypertensie die niet goed onder controle is, d.w.z. systolische druk >140 tot 159 mm Hg of diastolische druk > 90 tot 94 mmHg (zie ook rubriek 4.4 Redenen om CLAUDIA-35 onmiddellijk stop te zetten)
- Porfyrie
- Klinische depressie
- Obesitas
- Migraine
- Cardiovasculaire aandoeningen
- Chloasma

Patiënten met een voorgeschiedenis van depressie of een van de bovenvermelde aandoeningen moeten worden gevolgd tijdens behandeling met CLAUDIA-35.

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.

Redenen om CLAUDIA-35 onmiddellijk stop te zetten:

Als orale contraceptie wordt stopgezet, moet een niet-hormonale contraceptie worden gebruikt om verdere contraceptieve bescherming te verzekeren zo nodig.

1. Eerste optreden of exacerbatie van migrainehoofdpijn of ongewoon frequente of ongewoon ernstige hoofdpijn.
2. Plotselinge visus- of gehoorstoornissen of andere perceptiestoornissen.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

3. Eerste tekenen van trombose of bloedstolsels (bijv. ongewone pijn in of zwelling van het been/de benen, stekende pijn bij het ademen of hoesten zonder duidelijke reden). Gevoel van pijn of beklemming in de borstkas.
4. Zes weken voor een electieve grote operatie (bijv. abdominale, orthopedische chirurgie), onverschillig welke operatie van de benen, medische behandeling voor varices of langdurige immobilisatie, bijv. na een ongeval of een operatie. Herstart pas 2 weken nadat de vrouw weer volledig rondloopt. In geval van een spoedoperatie is gewoonlijk een trombotische profylaxe geïndiceerd, bijv. heparine subcutaan.
5. Begin van geelzucht, hepatitis, jeuk van het hele lichaam.
6. Significante stijging van de bloeddruk
7. Optreden van ernstige depressie.
8. Hevige bovenbuikpijn of vergroting van de lever.
9. Duidelijke verergering van aandoeningen waarvan bekend is dat ze verergeren tijdens gebruik van hormonale contraceptie of tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.4).
10. Een zwangerschap is een reden om de behandeling onmiddellijk stop te zetten (zie rubriek 4.6)
11. Meningeoom:
Het optreden van meningeomen (enkelvoudige en meervoudige) is gemeld bij het gebruik van cyproteronacetaat, voornamelijk bij doses van 25 mg en hoger en bij langdurig gebruik (zie rubriek 5.1). Als bij een patiënt meningeoom wordt vastgesteld, moet elke behandeling met cyproteronacetaat, inclusief CLAUDIA-35, uit voorzorg worden gestopt.

Circulatiestoornissen

Het gebruik van cyproteronacetaat/ethinylestradiol houdt een hoger risico op veneuze trombo-embolie (VTE) in dan geen gebruik. Het risico op VTE stijgt het sterkst tijdens het eerste jaar dat een vrouw cyproteronacetaat/ethinylestradiol begint in te nemen of als ze de behandeling hervat of overschakelt na een pilvrij interval van minstens een maand. Een veneuze trombo-embolie kan in 1-2% van de gevallen fataal zijn.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat de incidentie van VTE 1,5- tot 2-maal hoger is bij gebruiksters van cyproteronacetaat/ethinylestradiol dan bij gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva (COC) op basis van levonorgestrel en vergelijkbaar zou kunnen zijn met het risico bij gebruik van COC's op basis van desogestrel / gestodeen / drospirenon.

De groep die cyproteronacetaat/ethinylestradiol gebruikt, omvat waarschijnlijk patiënten met een inherent verhoogd cardiovasculair risico zoals patiënten met een polycysteus ovariumsyndroom.

Epidemiologische studies hebben ook een verband aangetoond tussen het gebruik van hormonale anticonceptiva en een verhoogd risico op arteriële (myocardinfarct, transient ischaemic attack) trombo-embolie.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Uiterst zelden is een trombose gerapporteerd in andere bloedvaten, bijv. aders en slagaders van de lever, het mesenterium, de nieren, de hersenen of het netvlies, bij gebruiksters van hormonale anticonceptiva.

Symptomen van veneuze of arteriële trombose of van een cerebrovasculair accident kunnen zijn: ongewone pijn en/of zwelling in één been, plotselinge, hevige pijn in de borstkas ongeacht of die al dan niet uitstraalt in de linkerarm, plotselinge kortademigheid, plotselinge hoest, ongewone, ernstige, langdurige hoofdpijn, plotseling gedeeltelijk of volledig gezichtsverlies, diplopie, brabbeltaal of afasie, vertigo, collaps met of zonder focale epilepsieaanval, plotselinge zwakte of zeer uitgesproken verdoofd gevoel van één kant of één deel van het lichaam, motorische stoornissen, 'acuut' abdomen

Het risico op veneuze trombo-embolie stijgt:

- met de leeftijd
- in geval van roken (het risico stijgt verder bij zware rooksters en met de leeftijd, vooral bij vrouwen ouder dan 35 jaar. Vrouwen ouder dan 35 jaar moeten stellig de raad krijgen om niet te roken als ze CLAUDIA-35 willen gebruiken
- in geval van een positieve familiale geschiedenis (d.w.z. veneuze trombo-embolie bij een zus, broer of ouder op vrij jonge leeftijd). Bij vermoeden van een hereditaire aanleg moet de vrouw voor advies naar een specialist worden verwezen voor wordt beslist om een hormonaal anticonceptivum voor te schrijven;
- langdurige immobilisatie, grote operatie, operatie van de benen of een belangrijk trauma. In die situaties is het raadzaam het gebruik te onderbreken (in geval van electieve chirurgie minstens vier weken op voorhand) en niet eerder te hervatten dan twee weken na volledige remobilisatie. Een antitrombotische behandeling moet worden overwogen als het gebruik van CLAUDIA-35 niet op voorhand werd onderbroken.
- obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m²).

Het risico op arteriële trombo-embolie of cerebrovasculair accident stijgt:

- met de leeftijd;
- in geval van roken (het risico stijgt verder bij zware rooksters en met de leeftijd, vooral bij vrouwen ouder dan 35 jaar. Vrouwen ouder dan 35 jaar moeten stellig de raad krijgen om niet te roken als ze CLAUDIA-35 willen gebruiken
- dyslipoproteïnemie
- obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m²).
- hypertensie
- migraine
- hartkleplijden
- atriumfibrillatie
- in geval van een positieve familiale geschiedenis (d.w.z. arteriële trombose bij een zus, broer of ouder op vrij jonge leeftijd). Bij vermoeden van een hereditaire aanleg moet de vrouw voor advies naar een specialist worden verwezen voor wordt beslist om een hormonaal anticonceptivum voor te schrijven;

Andere medische aandoeningen die in verband zijn gebracht met circulatoire accidenten, zijn diabetes mellitus, systemische lupus erythematosus, hemolytisch uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmaandoening (bijv. ziekte van Crohn en colitis ulcerosa) en sikkelcelanemie.

Er moet rekening worden gehouden met het hogere risico op trombo-embolie in het puerperium (voor informatie over 'Zwangerschap en borstvoeding' zie rubriek 4.6).

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Een toename van de frequentie of de ernst van migraine tijdens gebruik van CLAUDIA-35 (kan een voorloper teken zijn van een cerebrovasculair evenement) kan een reden zijn om CLAUDIA-35 onmiddellijk stop te zetten.

Vrouwen die CLAUDIA-35 gebruiken, moeten specifiek de raad krijgen om contact op te nemen met hun arts in geval van mogelijke symptomen van een trombose. Bij vermoeden van of een bevestigde trombose moet het gebruik van CLAUDIA-35 worden stopgezet. Er moet een toereikend voorbehoedmiddel worden gestart gezien de teratogeniciteit van de antistollingstherapie (coumarines).

Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen levensbedreigend zijn of kunnen een fatale afloop kennen.

De kans op een verhoogd synergetisch risico van trombose moet in overweging worden genomen bij vrouwen met een combinatie van risicofactoren of vrouwen die een ernstigere individuele risicofactor vertonen. Dit verhoogde risico kan groter zijn dan het cumulatieve risico van de afzonderlijke factoren. CLAUDIA-35 mag niet voorgeschreven worden bij een negatieve risico-batenbeoordeling (zie rubriek 4.3).

Tumoren

Zoals veel andere steroïden verhoogt cyproteronacetaat/ethinylestradiol bij toediening in zeer hoge doses en gedurende het grootste gedeelte van het leven van de proefdieren de incidentie van tumoren van de lever waaronder levercarcinoom bij ratten. De relevantie van die bevinding voor de mens is niet bekend.

Tal van epidemiologische studies hebben verslag uitgebracht over het risico op ovarium-, endometrium-, baarmoederhals- en borstkanker bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva innemen. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat hooggedoseerde, gecombineerde orale anticonceptiva sterk beschermen tegen ovarium- en endometriumkanker. Het is evenwel niet duidelijk of laaggedoseerde COC's of cyproteronacetaat eenzelfde mate van bescherming bieden.

Borstkanker

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies concludeerde dat het relatieve risico op een diagnose van borstkanker bij vrouwen die momenteel gecombineerde orale anticonceptiva (COC's) gebruiken, licht verhoogd is (RR = 1,24). Het waargenomen patroon van het verhoogde risico zou kunnen te wijten zijn aan een snellere diagnose van borstkanker bij vrouwen die COC's gebruiken, de biologische effecten van COC's of een combinatie van beide. De extra gevallen van borstkanker die worden gediagnosticeerd bij huidige gebruiksters van COC's of bij vrouwen die de laatste tien jaar COC's hebben gebruikt, blijven vaker beperkt tot de borsten dan bij vrouwen die nooit COC's hebben gebruikt.

Borstkanker is zeldzaam bij vrouwen jonger dan 40 jaar, ongeacht of ze al dan niet COC's innemen. Dat risico stijgt met de leeftijd, maar het extra aantal gevallen van diagnose van borstkanker bij huidige en recente COC-gebruiksters is klein in verhouding tot het totale risico op borstkanker.

De belangrijkste risicofactor voor borstkanker bij COC-gebruiksters is de leeftijd waarop vrouwen het COC stopzetten. Hoe ouder ze zijn bij stopzetting, des te meer gevallen van borstkanker worden er gediagnosticeerd. De duur van gebruik is minder belangrijk en het verhoogde risico neemt geleidelijk af over een periode van 10 jaar na stopzetting van het gebruik van COC's en na 10 jaar blijkt het risico niet meer verhoogd te zijn.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

De mogelijke toename van het risico op borstkanker moet worden besproken met de gebruikster en moet worden afgewogen tegen de voordelen van COC's. Daarbij moet rekening worden gehouden met het feit dat ze aanzienlijke bescherming bieden tegen het risico op ontwikkeling van bepaalde andere kankergezwellen (bijv. ovarium- en endometriumkanker).

Baarmoederhalskanker

De belangrijkste risicofactor voor baarmoederhalskanker is een persisterende HPV-infectie. Sommige epidemiologische studies wijzen erop dat langdurig gebruik van COC's verder kan bijdragen tot het verhoogde risico, maar er is nog altijd controversie over de mate waarin dat toe te schrijven is aan vertekende factoren, bijv. screening van de baarmoederhals en seksueel gedrag waaronder het gebruik van barrièrecontraceptie.

Leverkanker

In zeldzame gevallen zijn goedaardige en nog minder vaak maligne levertumoren waargenomen, in geïsoleerde gevallen leidend tot een levensbedreigende intra-abdominale bloeding, na gebruik van hormonale stoffen zoals die in CLAUDIA-35. Bij optreden van ernstige bovenbuikkachten, leververgroting of tekenen van intra-abdominale bloeding, moet bij de differentiële diagnose worden gedacht aan een levertumor.

Maligniteiten kunnen levensbedreigend zijn of een dodelijke afloop hebben.

Andere aandoeningen

Het risico dat bepaalde chronische ziektes tijdens de inname van CLAUDIA-35 verergeren, mag niet uitgesloten worden (zie Voorzorgen).

Bekende hyperlipidemie

Vrouwen met hypertriglyceridemie of met een familiale voorgeschiedenis van hypertriglyceridemie zouden een hoger risico op pancreatitis kunnen lopen bij gebruik van COC's of CLAUDIA-35.

Vrouwen met hyperlipidemie lopen een hoger risico op arterieel lijden (zie rubriek 4.4). Routinescreening van vrouwen die COC's of CLAUDIA-35 innemen, is evenwel niet wenselijk.

Bloeddruk

Hypertensie is een risicofactor voor CVA en myocardinfarct (zie rubriek 4.4 'Aan arteriële trombo-embolie gerelateerde aandoeningen'). Hoewel een lichte stijging van de bloeddruk is gerapporteerd bij veel vrouwen die COC's of CLAUDIA-35 innamen, is een klinisch relevante stijging zeldzaam. Als echter blijvende klinisch significante hypertensie ontstaat tijdens gebruik van een COC, dan is het verstandig voor de arts om de COC stop te zetten en de hypertensie te behandelen. Wanneer dit passend wordt geacht, kan het gebruik van de COC worden hervat als normotensieve waarden kunnen worden verkregen met de antihypertensieve behandeling.

Aandoeningen die verergeren tijdens de zwangerschap of bij vroeger gebruik van COC's of CLAUDIA-35:

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

De volgende aandoeningen kunnen optreden of verergeren tijdens de zwangerschap en bij gebruik van COC's of combinaties van oestrogenen en progestagenen zoals CLAUDIA-35, maar de aanwijzingen van een verband met het gebruik van COC's zijn niet sluitend:

- geelzucht en/of jeuk door cholestase
- vorming van galstenen
- porfyrie
- systemische lupus erythematosus
- hemolytisch uremisch syndroom
- chorea van Sydenham
- herpes gestationis
- gehoordaling door otosclerose
- epilepsie

De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa werden in verband gebracht met het gebruik van oestrogeen-progestageen combinaties.

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

Stoornissen van de leverfunctie

Acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kunnen nopen tot een stopzetting van COC's of CLAUDIA-35 tot de markers van de leverfunctie weer normaal worden.

ALT-stijging

Tijdens klinische onderzoeken met patiënten die werden behandeld voor infecties met het hepatitis C-virus (hcv) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten met of zonder ribavarine, traden transaminase (ALT)-stijgingen van meer dan 5 keer de bovenlimiet van normaal (upper limit of normal, ULN) aanzienlijk vaker op bij vrouwen die geneesmiddelen gebruikten met ethinylestradiol, zoals gecombineerde hormonale contraceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die met glecaprevir/pibrentasvir werden behandeld, ALT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen zoals CHC's gebruikten (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Diabetes (zonder vaataantasting)

Vrouwen met een insulinedependente diabetes zonder vaatlijden mogen CLAUDIA-35 gebruiken. Het is echter zo dat alle diabetespatiënten een hoger risico op arterieel lijden lopen en daar moet rekening mee worden gehouden bij het voorschrijven van COC's of CLAUDIA-35. Bij diabetespatiënten met bestaand vaatlijden is het gebruik van CLAUDIA-35 gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Hoewel COC's of combinaties van oestrogenen en progestagenen zoals CLAUDIA-35 een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, zijn er geen aanwijzingen dat het behandelingsschema moet worden aangepast bij diabetespatiënten die laaggedoseerde COC's gebruiken (die < 0,05 mg ethinyloestradiol bevatten). Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden geobserveerd terwijl ze COC's of CLAUDIA-35 innemen.

Chloasma

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Soms treedt een chloasma op, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een tendens tot chloasma moeten blootstelling aan de zon of ultraviolette stralen mijden terwijl ze CLAUDIA-35 innemen.

Indien bij vrouwen die aan hirsutisme lijden, de symptomen recent tot ontwikkeling zijn gekomen of indien ze aanzienlijk zijn verergerd, dan moeten de oorzaken (androgeen producerende tumor, tekort aan adrenaal enzyme) door differentiële diagnose worden opgehelderd.

Menstruele veranderingen

Vermindering van het menstruele bloedverlies: dat is niet abnormaal en is bij sommige patiënten te verwachten. Dat kan inderdaad gunstig zijn bij vrouwen die daarvoor overvloedige menstruaties hadden.

Gemiste menstruatie: soms treedt helemaal geen dervingsbloeding op. Als de tabletten correct werden ingenomen, is een zwangerschap onwaarschijnlijk. Als er tijdens het tweede tabletvrije interval evenmin een bloeding optreedt, moet de mogelijkheid van zwangerschap worden uitgesloten voor de volgende verpakking wordt gestart.

Intermenstruele bloeding: er kunnen onregelmatige bloedingen (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van gebruik. Daarom heeft een evaluatie van een onregelmatige bloeding pas zin na een aanpassingsinterval van ongeveer drie cycli. Als de onregelmatige bloeding aanhoudt of optreedt na vroegere regelmatige cycli, moet worden gedacht aan niet-hormonale oorzaken en zijn toereikende diagnostische maatregelen geïndiceerd om kanker of een zwangerschap uit te sluiten. Dat kan een curettage omvatten.

Sommige vrouwen vertonen amenorroe of oligomenorroe na stopzetting van CLAUDIA-35, vooral als dat probleem al bestond voor het gebruik ervan. De vrouwen moeten op de hoogte worden gebracht van die mogelijkheid.

Verminderde efficiëntie

Het contraceptieve effect van CLAUDIA-35 kan verminderen als er bijv. tabletten worden overgeslagen (zie rubriek 4.2), in geval van gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2) tijdens inname van de tabletten of bij inname van concomiterende medicatie (zie rubriek 4.5).

CLAUDIA-35 bevat lactose en sucrose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet nemen.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase deficiëntie mogen dit geneesmiddel niet nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: De bijsluiter van concomiterende geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

Interacties

Enzyminductoren

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren (vooral cytochroom P450 3A4), wat kan leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen en die kan leiden tot een doorbraakbloeding en/of falen van de anticonceptie.

Enzyminductie kan al na enkele dagen behandeling worden waargenomen. Doorgaans is de enzyminductie maximaal na enkele weken. Na stopzetting van de behandeling kan de enzyminductie nog ongeveer 4 weken aanhouden.

Vrouwen die een korte behandeling met die geneesmiddelen krijgen, moeten tijdelijk een barrièremethode gebruiken naast het COC of moeten een andere methode van contraceptie kiezen. De barrièremethode moet worden gebruikt tijdens de toediening van het concomitante geneesmiddel en gedurende 28 dagen na stopzetting ervan. Als de periode waarin de barrièremethode wordt gebruikt nog niet is afgelopen wanneer het einde van een verpakking is bereikt, moet zonder pauze met de volgende verpakking worden begonnen. In dit geval kan pas een dervingsbloeding worden verwacht na het einde van de tweede verpakking. Als de patient geen dervingsbloeding heeft tijdens het tabletvrije interval na het einde van de tweede verpakking, dient de mogelijkheid van een zwangerschap te worden uitgesloten voordat met de volgende verpakking wordt gestart.

Vrouwen die een langetermijnbehandeling met leverenzyminductoren krijgen, moeten een andere methode van contraceptie gebruiken.

De volgende geneesmiddelen gaan klinisch belangrijke interacties aan met CLAUDIA-35.

Antiretrovirale middelen

- ritonavir;
- nelfinavir;
- nevirapine.

Nota: er zijn andere antiretrovirale middelen die de plasmaconcentratie van geslachtshormonen kunnen verhogen.

Anti-epileptica

- barbituraten (met inbegrip van fenobarbital);
- primidon;
- fenytoïne;
- carbamazepine;
- oxcarbazepine;
- felbamaat;
- topiramaat.

Antibiotica/antimycotica

- griseofulvine;
- rifampicine.

Kruidenremedies

- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

Stoffen die de klaring van COC verlagen (enzym-inhibitoren)

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzym-inhibitoren blijft onbekend.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inhibitoren kunnen de plasmaconcentraties van het oestrogeen of het progestageen of van beide verhogen.

Etoricoxib in doses van 60 tot 120 mg/dag verhoogt respectievelijk 1,4 tot 1,6 maal de plasmaconcentraties van ethinylestradiol, bij gelijktijdig gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum met 0,035 mg ethinylestradiol.

Effecten op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva en combinaties van oestrogenen en progestagenen zoals CLAUDIA-35 kunnen invloed hebben op het metabolisme van bepaalde andere geneesmiddelen. De plasma- en weefselconcentraties kunnen dan ook stijgen (bijv. ciclosporine) of dalen (bijv. lamotrigine).

Klinische gegevens tonen aan dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten inhibeert, wat leidt tot een zwakke (bijv. theofylline) of matige (bijv. tizanidine) verhoging van de respectievelijke plasmaconcentraties.

Farmacodynamische interacties

Concomitant gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, of glecaprevir/pibrentasvir kan het risico van ALT-stijgingen vergroten (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Daarom moeten CLAUDIA-35-gebruikers overstappen op een alternatieve anticonceptiemethode (bv. anticonceptie met uitsluitend progestageen of niet-hormonale methoden) voordat ze de behandeling met dit gecombineerde geneesmiddel starten. CLAUDIA-35 kan opnieuw worden gestart 2 weken na afronding van de behandeling met dit gecombineerde geneesmiddel.

Andere vormen van interactie:

Laboratoriumtests

Het gebruik van orale anticonceptiva kan invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratoriumtests waaronder biochemische parameters van de lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, de plasmaconcentraties van dragereiwitten en lipiden-/lipoproteïnefracties, parameters van het koolhydraatmetabolisme en parameters van de stolling en de fibrinolyse. Het laboratoriumpersoneel moet dan ook worden ingelicht over het gebruik van orale anticonceptiva als laboratoriumtests worden aangevraagd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

CLAUDIA-35 is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap optreedt tijdens behandeling met CLAUDIA-35, moet verdere inname worden stopgezet.

Uit dieronderzoek is feminisatie van mannelijke foetussen gebleken bij toediening van cyproteronacetaat tijdens de fase van embryogenese, waarin de differentiatie van de uitwendige geslachtsdelen plaatsvindt. Hoewel de resultaten van die tests daarom nog niet relevant zijn voor de mens, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat toediening van CLAUDIA-35 aan vrouwen na de 45e dag van de zwangerschap een feminisatie van mannelijke foetussen zou kunnen teweegbrengen. Daaruit volgt dat zwangerschap een absolute contra-indicatie is voor behandeling met CLAUDIA-35 en dat een zwangerschap moet worden uitgesloten voor een dergelijke behandeling wordt gestart.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Borstvoeding

Het gebruik van CLAUDIA-35 tijdens de periode van borstvoeding kan leiden tot een vermindering van de geproduceerde hoeveelheid melk en een verandering van de samenstelling van de melk. Geringe hoeveelheden van de werkzame stoffen worden in de melk uitgescheiden. Die hoeveelheden kunnen invloed hebben op het kind, vooral tijdens de eerste 6 weken na de bevalling. Moeders die borstvoeding geven, moeten de raad krijgen om CLAUDIA-35 niet in te nemen voor ze het kind van hun moedermelk gespeend hebben.

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

Er werden geen studies uitgevoerd over de invloed van het geneesmiddel op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen met CLAUDIA-35 zijn nausea, buikpijn, gewichtstoename, hoofdpijn, depressieve stemming, stemmingsverandering, pijnlijke borsten, gevoelige borsten. Deze bijwerkingen komen voor bij $\geq 1\%$ tot $<10\%$ van de gebruiksters.

Er is een verhoogde kans op het optreden van trombo-embolie voor alle vrouwen die cyproteronacetaat/ethinylestradiol gebruiken (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen worden genoemd naar frequentiecategorie en systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA.

Systeem-/orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Frequentie onbekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid	Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		vochtreten		hypertriglyceridemie
Psychische stoornissen	depressie, stemmingsverandering	verminderde libido	verhoogde libido	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	migraine		exacerbatie van chorea
Oogaandoeningen			intolerantie voor contactlenzen	

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Bloedvataandoeningen			trombo-embolie	verhoogde bloeddruk
Maag-darmstelselaandoeningen	nausea, buikpijn	braken, diarree		ziekte van Crohn, colitis ulcerosa
Lever-gelaandoeningen				leverfunctiestoornissen
Huid-onderhuidaandoeningen		rash, urticaria	erythema nodosum, erythema multiforme	chloasma
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	pijnlijke borsten, gevoelige borsten	hypertrofie van de borsten	vaginaal verlies, verlies uit de borsten	verminderd menstrueel bloedverlies, spotting, doorbraakbloeding en achterwege blijven van dervingsbloeding, amenorroe na de pil
Onderzoeken	gewichtstoename		gewichtsdaling	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gerapporteerd bij vrouwen die cyproteronacetaat/ethinylestradiol gebruikten. Die bijwerkingen worden besproken in rubriek 4.4:

- Veneuze trombo-embolie
- Arteriële trombo-embolie
- Hypertensie
- Levertumoren (goedaardige en kwaadaardige)
- Het optreden of verslechteren van aandoeningen waarvoor geen eenduidig bewijs is dat er een verband bestaat met het gebruik van COC: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, aan cholestase gerelateerde geelzucht en/of pruritus; vorming van galstenen; systemische lupus erythematosus; herpes gestationis, aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies; porfyrie; baarmoederhalskanker; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; epilepsie
- Chloasma
- Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen het noodzakelijk maken dat het gebruik van een COC wordt gestaakt totdat de parameters van de leverfunctie weer zijn genormaliseerd
- Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen de symptomen van angio-oedeem uitlokken of verergeren

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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

jaar, is het extra aantal gevallen klein in verhouding tot het totale risico op borstkanker. Het is niet bekend of er een oorzakelijk verband bestaat met COC's of cyproteronacetaat/ethinylestradiol. Voor meer informatie zie rubriek 4.3 en 4.4.

Veranderingen van de glucosetolerantie of een effect op de perifere insulineresistentie zijn gerapporteerd bij vrouwen die COC's of cyproteronacetaat/ethinylestradiol gebruikten (zie rubriek 4.4).

Interacties

Doorbraakbloedingen en/of falen van de anticonceptie kunnen het resultaat zijn van interacties tussen andere geneesmiddelen (enzyminductoren) en orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Overdosering kan misselijkheid, braken en bij vrouwen onttrekkingsbloedingen veroorzaken. Een onttrekkingsbloeding kan zelfs optreden bij meisjes voor hun menarche, als ze het geneesmiddel per vergissing innemen.

Er bestaat geen bijzonder tegengif zodat een symptomatische behandeling is aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische klasse: anti-androgenen en oestrogenen
ATC-code: G03HB01

Cyproteronacetaat en ethinylestradiol blokkeren de androgeenreceptoren. Zij verminderen ook de androgeenaanmaak door middel van remmende feedback van de hypothalamus-hypofyse-eierstokken assen en remming van de enzymen voor androgeenaanmaak.

Hoewel cyproteronacetaat en ethinylestradiol ook als oraal contraceptivum werken, is hun inname niet aangewezen als louter contraceptieve methode, maar is uitsluitend bestemd voor vrouwen die een behandeling nodig hebben voor de androgeen-afhankelijke huidproblemen die in deze bijsluiter vermeld worden.

Meningeoom

Op basis van resultaten van een Frans epidemiologisch cohortonderzoek is een cumulatieve dosisafhankelijke associatie tussen cyproteronacetaat en meningeoom waargenomen. Dit onderzoek was gebaseerd op gegevens van de Franse zorgverzekering (CNAM) en bestond uit een populatie van 253.777 vrouwen die tabletten van 50 100 mg cyproteronacetaat gebruikten. De incidentie van met chirurgie of radiotherapie behandelde meningeomen werd vergeleken tussen vrouwen die werden blootgesteld aan een hoge dosis cyproteronacetaat (cumulatieve dosis ≥ 3 g) en vrouwen die in lichte mate werden blootgesteld aan

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

cyproteronacetaat (cumulatieve dosis < 3 g). Er werd een cumulatieve dosis-responsrelatie aangetoond.

Cumulatieve dosis van cyproteronacetaat	Incidentie (per 100.000 patiëntjaren)	HR _{gecorrigeerd} (95%-BI) ^a
Lichte mate van blootstelling (<3 g)	4,5/100.000	Ref.
Blootgesteld aan ≥ 3 g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 tot 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 tot 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
meer dan 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

^a Gecorrigeerd op basis van leeftijd en oestrogeengebruik

Een cumulatieve dosis van 12 g kan bijvoorbeeld overeenkomen met één jaar behandeling met 50 mg/dag gedurende 20 dagen per maand.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Cyproteronacetaat

Absorptie

Na orale toediening wordt cyproteronacetaat binnen een breed doseerbereik volledig geabsorbeerd. De inname van 2 mg cyproteronacetaat in combinatie met 0,035 mg ethinylestradiol levert na 1,6 uur een maximale serumspiegel van 15 ng/ml.

Distributie

Daarna neemt de serumspiegel van de werkzame stof in twee fasen af met halfwaardetijden van respectievelijk 0,8 uur en 2,3 dagen. De totale klaring van cyproteronacetaat uit het serum werd bepaald op 3,6 ml/min/kg.

Biotransformatie

Cyproteronacetaat wordt via verscheidene wegen, inclusief hydroxylaties en conjugaties, gemetaboliseerd. De belangrijkste metaboliet in het plasma bij de mens is het 15-hydroxyderivaat.

Eliminatie

Een gedeelte van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden met de gal. De dosis wordt grotendeels in de vorm van metabolieten uitgescheiden in een urine-galverhouding van 3/7. De renale en biliaire excretie resulteerde in een halfwaardetijd van 1,9 dagen. Metabolieten in plasma werden met ongeveer dezelfde snelheid verwijderd (halfwaardetijd van 1,7 dagen). Cyproteronacetaat wordt bijna uitsluitend gebonden aan plasma-albumine. Slechts 3,5 à 4% van de totale spiegels van de werkzame stof zijn ongebonden aanwezig. Omdat de eiwitbinding niet-specifiek is, zijn de veranderingen in SHBG-spiegels (Sex Hormone Binding Globulin) niet van invloed op de farmacokinetiek van cyproteronacetaat.

Ten gevolge van de lange terminale halfwaardetijd uit plasma (serum) en de dagelijkse inname accumuleert cyproteronacetaat tijdens de behandelingscyclus. De gemiddelde maximale serumspiegels van de werkzame stof nemen toe van 15 ng/ml (dag 1) tot 21 ng/ml en 24 ng/ml op het einde van respectievelijk behandelingscycli 1 en 3. Het oppervlak onder de plasmaconcentratietijdcurve (AUC) neemt respectievelijk 2,2 keer (op het einde van cyclus 1) en 2,4 keer (op het einde van cyclus 3) toe. Een steady-state werd na ongeveer 16 dagen bereikt. Gedurende een lange-termijnbehandeling accumuleert cyproteronacetaat tijdens de cycli met een factor 2.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

De absolute biologische beschikbaarheid van cyproteronacetaat is bijna volledig (88% van de dosis). De relatieve biologische beschikbaarheid van cyproteronacetaat (in combinatie met 0,035 mg ethinylestradiol) was 109% in vergelijking met een waterige microkristallijne suspensie.

Ethinylestradiol

Absorptie

Oraal toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Na inname van 0,035 mg ethinylestradiol in combinatie met 2 mg cyproteronacetaat wordt de maximale serumspiegel van de werkzame stof van 80 pg/ml na 1,7 uur bereikt. Daarna nemen de plasmaspiegels van ethinylestradiol af in twee fasen, die gekarakteriseerd worden door halfwaardetijden van 1 à 2 uur en van 20 uur. Wegens analytische redenen kunnen deze parameters alleen voor hogere doses worden berekend.

Distributie

Voor ethinylestradiol werden een schijnbaar verdelingsvolume van ongeveer 5 l/kg en een metabole klaringssnelheid uit plasma van ongeveer 5 ml/min/kg bepaald.

Biotransformatie

Ethinylestradiol wordt sterk maar niet-specifiek gebonden aan serum-albumine. Slechts 2% van de spiegels van de werkzame stof zijn ongebonden aanwezig. Gedurende de absorptie en de eerste passage door de lever wordt ethinylestradiol gemetaboliseerd wat resulteert in een verminderde absolute en variabele orale biologische beschikbaarheid.

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

Eliminatie

Het geneesmiddel wordt niet onveranderd uitgescheiden. Ethinylestradiol-metabolieten worden uitgescheiden in een urine/gal-ratio van 4:6, met een halfwaardetijd van ongeveer één dag.

Steady-state-condities

Ten gevolge van de terminale halfwaardetijd uit plasma en de dagelijkse inname worden steady-state-plasmaspiegels bereikt na 3 à 4 dagen, die 30 à 40% hoger zijn in vergelijking met een enkele dosis. De relatieve biologische beschikbaarheid (met als referentie: waterige microkristallijne suspensie) van ethinylestradiol is bijna volledig.

De systemische biologische beschikbaarheid van ethinylestradiol zou door andere geneesmiddelen zowel negatief als positief beïnvloed kunnen worden. Er bestaat echter geen enkele interactie met de inname van hoge doses vitamine C.

Bij langdurig gebruik induceert ethinylestradiol de aanmaak van SHBG en CBG (Corticoid Binding Globulin) in de lever. De mate waarin de SHBG-aanmaak geïnduceerd wordt, is echter afhankelijk van de chemische structuur en de dosis van progesteron die gelijktijdig wordt toegediend.

Tijdens de behandeling met cyproteronacetaat/ethinylestradiol stegen de SHBG-concentraties in serum van ongeveer 100 nmol/l naar 300 nmol/l en de CBG-concentraties in serum stegen van ongeveer 50 µg/ml naar 95 µg/ml.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Ethinylestradiol

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Het toxiciteitsprofiel van ethinylestradiol is goed bekend. Er zijn geen preklinische gegevens die relevante risico's voor mensen aantonen, behalve deze die reeds in andere rubrieken van deze samenvatting van productkenmerken vermeld worden.

Cyproteronacetaat

Systemische toxiciteit

Toxiciteitsstudies bij herhaalde toediening hebben geen specifiek risico voor de mens aan het licht gebracht met het gebruik van ethinylestradiol/cyproteronacetaat.

Reproductieve toxiciteit, teratogeniciteit

Toedienen van cyproteronacetaat tijdens de hormoongevoelige differentiatiefase van de geslachtsorganen heeft na hoge doses geleid tot tekenen van feminisatie bij mannelijke foetussen. Waarnemingen bij mannelijke pasgeboren kinderen die in utero blootgesteld waren aan cyproteronacetaat, vertoonden geen enkel teken van feminisatie. Zwangerschap is evenwel een contra-indicatie van CLAUDIA-35. Studies naar embryofetale ontwikkelingstoxiciteit met de combinatie van de beide werkzame bestanddelen toonden geen effecten die wijzen op een teratogeen effect na behandeling tijdens de organogenese (einde van behandeling voorafgaand aan de definitieve differentiatie van de externe genitaliën) na de bekende invloed op de differentiatie van het mannelijke voortplantingsorgaan.

Genotoxiciteit en carcinogenese

Er werd geen mutageen effect opgemerkt wanneer cyproteron werd getest in een erkende standaardtestbatterij. Cyproteronacetaat heeft echter geleid tot de vorming van DNA-adducten (en een verhoging van de DNA-herstelactiviteit) in hepatocyten van ratten en apen, en mensen in verder onderzoek.

Deze vorming van DNA-adducten trad op bij blootstellingsomstandigheden die kunnen voorkomen bij de aanbevolen therapeutische dosis. De gevolgen van een behandeling in vivo waren een toename van focale, mogelijk preneoplastische leverlaesies met verandering in de enzymexpressie bij vrouwtjesratten.

Onderzoek naar de tumorigeniciteit van cyproteronacetaat bij knaagdieren heeft geen afwijkende bevindingen aan het licht gebracht voor cyproteronacetaat in vergelijking met andere steroïdhormonen.

Men moet er zich echter van bewust zijn dat geslachtssteroiden de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

Globaal leveren de beschikbare gegevens geen enkel bezwaar voor het gebruik van cyproteronacetaat/ethinylestradiol bij de mens indien het gebruikt wordt in overeenstemming met de richtlijnen voor de gegeven indicatie en bij de aanbevolen dosering.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van het tablet:

Lactose monohydraat

Maïszetmeel

Povidon K25

Talk

Magnesiumstearaat

Film van het tablet:

Sucrose

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Calciumcarbonaat
Talk
Polyethyleenglycol 6000
Povidon K90
Titaandioxide (E 171)
Glycerol 85 %
Montanglycolwas
IJzeroxide geel (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De omhulde tabletten zijn verpakt in doordrukstrips in PVC/aluminium of PVC/PVCD/aluminium en zitten in een doos.

Doordrukstrips: 1x21, 3x21, 6x21, 13x21 omhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE 265255
BE 265264

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

- A. Datum van eerste vergunning: 01/09/2006
- B. Datum van de laatste verlenging: 19/04/2018

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

12/2022