

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Elisaexeltis 2 mg/0,035 mg omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke omhulde tablet bevat 31,115 mg lactosemonohydraat en 19,371 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

Elke tablet is rond, beige van kleur en zonder markeringen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige acne in samenhang met androgeengevoeligheid (met of zonder seborroe) en/of hirsutisme, bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Voor de behandeling van acne mag Elisaexeltis alleen worden gebruikt na falen van een topische behandeling of een systemische behandeling met antibiotica.

Aangezien Elisaexeltis ook een hormonaal contraceptivum is, mag het niet worden gebruikt in combinatie met andere hormonale contraceptiva (zie rubriek 4.3).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Elisaexeltis remt de ovulatie en verhindert zo bevruchting. Patiënten die Elisaexeltis gebruiken, mogen daarom geen aanvullend hormonaal anticonceptivum gebruiken omdat dat de patiënte zou blootstellen aan een overdosis hormonen en omdat dat niet nodig is voor een doeltreffende contraceptie.

Dosering

Eerste behandelingskuur: Eén tablet per dag gedurende 21 dagen, indien geen voorafgaand hormonaal anticonceptivum (in de vorige maand) dient het innemen van de tabletten te beginnen op de eerste dag van de menstruatiecycclus (de eerste dag van de menstruatie is Dag 1). Het is ook toegestaan om op dag 2-5 te beginnen maar tijdens de eerste cyclus wordt ter aanvulling tevens een barrièremiddel aanbevolen op de eerste 7 dagen dat tabletten worden ingenomen.

Volgende kuren: Elke volgende kuur wordt gestart na de 7 tabletvrije dagen van de vorige kuur. Tijdens dit interval treedt gewoonlijk een dervingbloeding op. Deze bloeding begint meestal op dag 2-3 na de laatste tablet en is niet altijd beëindigd vooraleer met de volgende blisterverpakking wordt begonnen.

Als ook gebruik wordt gemaakt van de contraceptieve werking van Elisaexeltis, is het essentieel dat de bovenvermelde instructies strikt worden nageleefd. Als er geen bloeding optreedt tijdens het tabletvrije interval, moet de mogelijkheid van zwangerschap worden uitgesloten voor met de volgende verpakking wordt gestart.

Bij overschakeling van een oraal anticonceptivum en als gebruik wordt gemaakt van de contraceptieve werking van Elisaexeltis, moeten de onderstaande instructies worden nageleefd:

Overschakeling van gecombineerde orale anticonceptiva van 21 dagen: De eerste tablet van Elisaexeltis moet worden ingenomen op de eerste dag onmiddellijk na het einde van de vorige kuur met orale anticonceptiva. Er zijn geen aanvullende contraceptieve maatregelen vereist.

Overschakeling van een combinatiepil die elke dag wordt ingenomen (tabletten van 28 dagen): Elisaexeltis moet worden gestart na inname van de laatste hormoonbevattende tablet van de verpakking van de pil die elke dag moet worden ingenomen. De eerste tablet Elisaexeltis moet de volgende dag worden ingenomen. In dat geval zijn er geen aanvullende contraceptieve maatregelen vereist.

Overschakelen na een ander combinatie hormonaal anticonceptivum (vaginale ring of pleister voor transdermaal gebruik):

In het geval dat een vaginale ring of een pleister voor transdermaal gebruik werd gebruikt, moet de vrouw bij voorkeur beginnen op de dag van het verwijderen van de laatste ring of pleister van een cyclusverpakking, maar ten laatste op de dag dat het volgende toedienen was voorzien.

Overschakeling van een uitsluitend progestageen methode (minipil (POP), injectie, implantaat) of van een progestageen afgevend intra-uterien systeem (IUS):

De vrouw mag overschakelen van een minipil wanneer zij wil (van een implantaat of van een IUS op de dag van het verwijderen, van een injectiepreparaat wanneer de volgende injectie voorzien was). In al deze gevallen dient men haar aan te bevelen aanvullende contraceptieve maatregelen (barrièremiddel) te gebruiken tijdens de eerste 7 dagen dat tabletten worden ingenomen. De resterende pillen met alleen progestagenen moeten worden weggegooid.

Postpartaal gebruik en gebruik na een abortus:

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6

Na een zwangerschap of een abortus in het tweede trimester, kan Elisaexeltis worden gestart op dag 21 tot 28 na een vaginale bevalling of na de abortus op voorwaarde dat de patiënte volledig ambulante is en als er geen puerperale complicaties zijn. Als een vrouw na dag 28 begint, dan moet men haar aanraden om aanvullende contraceptieve maatregelen (barrièremiddel) te nemen tijdens de eerste 7 dagen van inname van de pil. Mocht evenwel reeds onbescherme geslachtsgemeenschap hebben plaatsgevonden, dan moet een mogelijke zwangerschap worden uitgesloten vooraleer met Elisaexeltis te starten ofwel moet de vrouw haar eerste menstruatie afwachten. Aangezien de eerste postpartale ovulatie voor de eerste bloeding kan vallen, moet een andere contraceptieve methode worden toegepast in het interval tussen de bevalling en de eerste kuur van tabletten. Borstvoeding is gecontra-indiceerd met Elisaexeltis. Na een abortus in het eerste trimester mag Elisaexeltis onmiddellijk worden gestart en in dat geval zijn er geen aanvullende contraceptieve maatregelen vereist.

Duur van gebruik

Het duurt minstens drie maanden voor de symptomen verdwijnen. De behandelende arts moet regelmatig nagaan of de patiënte de behandeling moet blijven innemen.

Speciale omstandigheden waarin een aanvullende contraceptie vereist is

Verkeerde toediening: Als er één tablet te laat wordt ingenomen, moet die zo snel mogelijk worden ingenomen en de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip, en als dit minder dan 12 uur na het gebruikelijke uur gebeurt, blijft de contraceptieve bescherming behouden. Als het langer dan 12 uur geleden is, is aanvullende contraceptie nodig. Als ze **meer dan 12 uur** te laat is met het nemen van een tablet, dan kan de contraceptieve betrouwbaarheid verminderd zijn. In geval van vergeten tabletten kunnen volgende 2 basisprincipes gevolgd te worden:

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

Bijgevolg geldt in de dagelijkse praktijk volgend advies:

Week 1

De gebruikster dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra ze er aan denkt, ook al zou dit betekenen dat ze twee tabletten tezelfdertijd neemt. Daarna gaat zij verder met het nemen van de volgende tabletten op haar gebruikelijke tijd. Aanvullende niet-hormonale barrièremethoden van contraceptie (met uitzondering van de kalender- of temperatuurmethode), zoals een condoom, moet de komende 7 dagen worden gebruikt, terwijl de volgende 7 tabletten worden ingenomen. Als tijdens de 7 dagen vóór het overslaan geslachtsgemeenschap heeft plaats gevonden, dient de mogelijkheid op zwangerschap overwogen. Hoe meer tabletten vergeten zijn en hoe dichter zij bij het normale tabletvrije interval liggen, hoe hoger het risico van een zwangerschap.

Week 2

De gebruikster dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra ze er aan denkt, ook al zou dit betekenen dat ze twee tabletten tezelfdertijd moet innemen. Daarna gaat zij verder met het nemen van de volgende tabletten op haar gebruikelijke tijd. Op voorwaarde dat de vrouw haar tabletten gedurende de 7 dagen voor de eerste vergeten tablet, correct heeft ingenomen, is er geen noodzaak voor aanvullende contraceptieve voorzorgen. Indien dit echter niet het geval is, of indien ze meer dan 1 tablet vergeten is, dient de vrouw geadviseerd gedurende 7 dagen aanvullende voorzorgen (barrièremiddel) te nemen.

Week 3

Het risico van een verminderde betrouwbaarheid is groot door het naderende tabletvrije interval. Door aanpassen van het tablet-inname schema kan echter een vermindering van de contraceptieve bescherming nog voorkomen worden. Wanneer de vrouw zich aan één van de volgende 2 opties houdt, zijn er bijgevolg geen aanvullende contraceptieve voorzorgen nodig, op voorwaarde dat de vrouw 7 dagen voor de eerste vergeten tablet alle tabletten correct heeft ingenomen. Is dit niet het geval dan dient de vrouw geadviseerd de eerste mogelijkheid te volgen en tevens de volgende 7 dagen aanvullende voorzorgen te nemen.

1. De gebruikster dient de vergeten tablet in te nemen zodra ze er aan denkt, ook al zou dit betekenen dat ze twee tabletten tezelfdertijd neemt. Daarna gaat zij verder met het nemen van de volgende tabletten op haar gebruikelijke tijd. De volgende blisterverpakking dient begonnen zodra de vorige leeg is, dus zonder pauze tussen de blisterverpakkingen. In die situatie zal waarschijnlijk geen dervingsbloeding optreden voor het einde van de tweede verpakking. Er kan een doorbraakbloeding optreden op de dagen dat de vrouw tabletten inneemt, maar die is niet klinisch significant.
2. Men kan de vrouw eveneens adviseren om het innemen van de tabletten uit de aangebroken blisterverpakking te stoppen. Daarna dient zij een tabletvrij interval van ten hoogste 7 dagen in te lassen (de dagen dat ze tabletten vergeten is, inbegrepen) en vervolgens verder te gaan met de volgende blisterverpakking. Als de patiënte tabletten vergeten heeft en geen dervingsbloeding heeft tijdens het tabletvrije interval na het einde van de tweede verpakking, moet de mogelijkheid van zwangerschap worden uitgesloten voor de volgende verpakking wordt gestart.

Maag-darmlast: Braken of diarree kunnen de werkzaamheid van orale anticonceptiva verminderen door een volledige absorptie te voorkomen. De tabletten van de lopende verpakking moeten worden uitgenomen. Tijdens de periode van gastro-intestinale last en gedurende 7 dagen daarna moeten aanvullende niet-hormonale methoden van contraceptie worden gebruikt (met uitzondering van de kalender- of temperatuurmethode). Als de verpakking eindigt voor die 7 dagen verstreken zijn, moet de volgende verpakking worden gestart zonder onderbreking. Als braken optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een tablet, geldt hetzelfde advies als bij het vergeten van tabletten dat in rubriek “Wat te doen na het vergeten van tabletten” is gegeven. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de nodige extra tablet(ten) uit een andere blisterverpakking nemen. In die situatie zal waarschijnlijk geen dervingsbloeding optreden voor het einde van de tweede verpakking. Als de patiënte geen dervingsbloeding vertoont tijdens het tabletvrije interval na het einde van de tweede verpakking, moet de mogelijkheid van zwangerschap worden uitgesloten voor de start van de volgende verpakking. Andere methoden van contraceptie moeten worden overwogen als de gastro-intestinale stoornis waarschijnlijk langer zal duren.

Duur van het gebruik

De duur van de behandeling is afhankelijk van de ernst van de androgeniseringssymptomen en hun antwoord op de behandeling. Over het algemeen moet de behandeling over verscheidene maanden worden doorgevoerd. Het duurt minimaal drie maanden voordat de symptomen worden verlicht. Acne en seborroe reageren gewoonlijk sneller dan hirsutisme. De noodzaak om de behandeling voort te zetten dient periodiek door de behandelend arts te worden geëvalueerd.

Mocht er enkele weken of maanden na het staken van de inname een recidief van symptomen optreden, kan er opnieuw met Elisaexeltis behandeld worden. Bij het herstarten met Elisaexeltis (na een pilvrij interval van 4 weken of meer), dient het verhoogde risico op veneuze trombo-embolie (VTE) in overweging genomen te worden (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Aanvullende informatie over speciale populaties

Pediatrische populatie

Elisaexeltis is alleen geïndiceerd na de menarche.

Ouderen

Niet van toepassing. Elisaexeltis is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Elisaexeltis is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige leverziekte zo lang de leverfunctiewaarden niet teruggekeerd zijn tot normaal (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Elisaexeltis werd niet specifiek onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De beschikbare gegevens geven geen aanleiding voor een verandering van de behandeling bij deze patiëntenpopulatie.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Gelijktijdig gebruik met een ander hormonaal contraceptivum (zie rubriek 4.1)

Preparaten die een combinatie van oestrogenen en progestagenen bevatten, mogen niet worden gebruikt in aanwezigheid van een van de onderstaande aandoeningen. Als een van die aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik ervan, moet het product onmiddellijk worden stopgezet.

- Bestaande bewezen veneuze trombo-embolie (VTE) (bijv. diepe veneuze trombose, longembolie) of voorgeschiedenis daarvan, zware operatie met langdurige immobilisatie
- Bestaand of vroeger arterieel trombotisch of embolisch proces (CVA (bijv. transient ischaemic attack, ischemisch CVA, hemorrhagisch CVA), angina pectoris, myocardinfarct)
- Erfelijke of verworven aandoeningen die predisponeren tot veneuze of arteriële trombo-embolie, bijv. stoornissen van het stollingsproces (zoals resistentie tegen geactiveerde proteïne C [APC]), hartkleplijden en atriumfibrillatie, bekende trombogene mutaties (zoals antithrombine III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie, hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antilichamen [anticardiolipine-antilichamen, lupus anticoagulans])
- Ernstige en/of multipele risicofactor(en) voor veneuze of arteriële trombose (zie rubriek 4.4) zoals:
 - Ernstige diabetes mellitus met bloedvataantasting
 - Ernstige of ongecontroleerde hypertensie of hypertensie met vaatlijden
 - Ernstige dyslipoproteïnemie
- Geschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
- Bestaande of voorgeschiedenis van ernstige leverziekte, bijv. actieve virale hepatitis en ernstige cirrose zolang de leverfunctiewaarden nog niet normaal zijn geworden.
- Bestaande of voorgeschiedenis van levertumoren (goedaardige of kwaadaardige)
- Bestaande of voorgeschiedenis van borstkanker
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld
- Meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom
- Bekende of vermoede zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Elisaexeltis 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).

Ook moeten de relevante nationale klinische richtlijnen over COC's worden geraadpleegd.

Elisaexeltis is niet bestemd voor gebruik bij mannen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Medisch onderzoek

De evaluatie van vrouwen voor het starten met orale anticonceptiva (en daarna op regelmatige tijdstippen) moet een anamnese van de persoonlijke en familiale antecedenten omvatten. Het lichamelijke onderzoek moet worden geleid door die antecedenten en de contra-indicaties (rubriek 4.3) en waarschuwingen (rubriek 4.4) voor dit product, en het dient regelmatig te worden herhaald. Periodiek medisch onderzoek is ook van belang omdat contra-indicaties (b.v. een "transient ischaemic attack") of risicofactoren (b.v. een positieve familieanamnese van veneuze of arteriële trombose) zich voor de eerste keer tijdens het gebruik van Elisaexeltis kunnen voordoen. De frequentie en de aard van die evaluaties moeten worden gebaseerd op relevante richtlijnen en moeten bij elke vrouw afzonderlijk worden aangepast, maar de evaluatie moet zeker een meting van de bloeddruk en, als de arts dat wenselijk acht is, een onderzoek van de borsten, het abdomen en het bekken met inbegrip van een cytologisch onderzoek van de baarmoederhals omvatten.

Een mogelijke zwangerschap moet worden uitgesloten voor de start van de behandeling.

Een niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding die verdacht is voor onderliggende aandoeningen, moet worden onderzocht.

Waarschuwingen:

Elisaexeltis bevat het progestageen cyproteronacetaat en het oestrogeen ethinylestradiol en wordt toegediend gedurende 21 dagen van de maandelijkse cyclus. Het heeft dan ook een soortgelijke samenstelling als een gecombineerd oraal anticonceptivum (COC). De klinische en epidemiologische ervaring met oestrogeen/progestageen-combinaties zoals Elisaexeltis is overwegend gebaseerd op COCs. De volgende waarschuwingen die betrekking hebben op het COC-gebruik, gelden daarom ook voor Elisaexeltis.

Vrouwen moeten weten dat Elisaexeltis niet beschermt tegen HIV-infectie (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Aandoeningen die een strict medisch toezicht vereisen

Als de patiënte een van de onderstaande aandoeningen/risicofactoren vertoont, moeten de voordelen van het gebruik van Elisaexeltis bij elke vrouw afzonderlijk worden afgewogen tegen de mogelijke risico's en met haar worden besproken voor ze Elisaexeltis begint te gebruiken. Als deze aandoeningen of risicofactoren verergeren, uitbreiden of voor het eerst optreden, dan moet de patiënte contact opnemen met haar arts. De arts moet dan beslissen of het gebruik van Elisaexeltis moet worden stopgezet:

- diabetes mellitus met licht vaatlijden of lichte nefropathie, retinopathie of neuropathie
- hypertensie dat niet goed onder controle is, d.w.z. systolische druk > 140 tot 159 mm Hg of diastolische druk > 90 tot 94 mm Hg (zie ook rubriek 4.4 'Redenen om Elisaexeltis onmiddellijk stop te zetten')
- porfyrie
- klinische depressie
- obesitas
- migraine
- hart- en vaatziekten
- chloasma

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

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. De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa werden in verband gebracht met COC gebruik.

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.

Redenen om Elisaexeltis onmiddellijk stop te zetten:

Bij stopzetting van orale contraceptie moet een niet-hormonale contraceptie worden gebruikt om de contraceptieve bescherming te behouden indien nodig.

1. Eerste optreden of verergering van migraineuze hoofdpijn of ongewoon frequente of ongewoon ernstige hoofdpijn.
2. Plotselinge stoornissen van het gezicht of het gehoor of andere perceptuele stoornissen.
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 en beklemming in de borstkas.
4. Minstens 4 weken voor een geplande zware operatie (bijv. abdominale, orthopedische), een operatie van de benen, een medische behandeling voor spataders of langdurige immobilisatie, bijv. na een ongeval of chirurgie. Pas hervatten 2 weken nadat de patiënte weer volledig mobiel is. In geval van een spoedoperatie is gewoonlijk een trombotische profylaxe geïndiceerd, bijv. subcutane heparine.
 5. Optreden van geelzucht, hepatitis, jeuk over het hele lichaam.
 6. Significante stijging van de bloeddruk.
 7. Optreden van ernstige depressie.
 8. Hevige bovenbuikpijn of vergroting van de lever.
 9. 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 Elisaexeltis, uit voorzorg worden gestopt.
 10. Duidelijke verergering van aandoeningen waarvan bekend is dat ze verslechteren tijdens gebruik van hormonale contraceptie of tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.4 'Aandoeningen die verergeren tijdens de zwangerschap of vroeger gebruik van COC's of Elisaexeltis' onder 'Andere aandoeningen').
 11. Zwangerschap is een reden om de behandeling onmiddellijk stop te zetten (zie rubriek 4.6)

Stoornissen van de bloedsomloop

Vrouwen die Elisaexeltis gebruiken, moeten de specifieke raad krijgen om contact op te nemen met hun arts bij mogelijke symptomen van trombose. In geval van een vermoedelijke of bevestigde trombose, moet het gebruik van Elisaexeltis worden stopgezet. Gezien de teratogeniciteit van anticoagulantia (coumarinederivaten), moet een geschikte contraceptie worden gestart.

Veneuze trombo-embolie

Het gebruik van een COC of Elisaexeltis houdt een hoger risico in op veneuze trombo-embolie (VTE), zoals diepe veneuze trombose en longembolie, in vergelijking met het niet gebruiken van Elisaexeltis. In uiterst zeldzame gevallen is bij gebruiksters van hormonale contraceptiva melding gemaakt van trombose in andere bloedvaten, zoals hepatische, mesenterische, renale, cerebrale of retinale venen en arteriën.

Het risico op VTE is het hoogst tijdens het eerste jaar dat een vrouw start met Elisaexeltis of opnieuw met de behandeling start of erop overschakelt na een pilvrij interval van een maand of langer. Dat verhoogde risico is lager dan het risico op VTE tijdens een zwangerschap, dat wordt geraamd op 60 per 100.000 zwangerschappen.

Die aandoeningen genezen niet altijd volledig; een VTE is fataal in 1-2% van de gevallen.

In epidemiologische studies is aangetoond dat de incidentie van VTE 1,5 tot 2 keer hoger is bij gebruiksters van Elisaexeltis dan bij gebruiksters van orale combinatiecontraceptiva (COC's) die levonorgestrel bevatten en mogelijk vergelijkbaar is met het risico van COC's die desogestrel/gestodeen/drospirenon bevatten. Veneuze trombo-embolie (VTE), wat zich manifesteert als diepe veneuze trombose en/of longembolie, kan tijdens het gebruik van elk COC optreden.

In epidemiologische studies werd aangetoond dat de incidentie van VTE bij gebruiksters van orale anticonceptiva met een laag oestrogeengehalte (< 50 µg ethinylestradiol) tot 40 gevallen per 100.000 vrouwjaren bedraagt. Bij niet-gebruiksters is dat 5-10 gevallen per 100.000 vrouwjaren.

Er zijn wat epidemiologische aanwijzingen dat de incidentie van VTE hoger is bij gebruiksters van Elisaexeltis dan bij gebruiksters van COC's met een laag oestrogeengehalte (< 50 µg).

Frequente tekenen/symptomen van veneuze of arteriële trombose of van een cerebrovasculair accident zijn onder meer:

- ongewone pijn en/of zwelling in één been
- plotselinge, hevige pijn in de borstkas, al dan niet uitstralend in de linkerarm
- plotselinge kortademigheid
- plotseling opkomende hoest
- elke ongewone, ernstige, langdurige hoofdpijn
- plotseling gedeeltelijk of volledig visusverlies
- diplopie
- onduidelijke spraak of afasie
- vertigo
- collaps met of zonder focale epilepsie
- plotselinge zwakte of plotseling zeer uitgesproken verdoofd gevoel aan één kant of in één deel van het lichaam
- motorische stoornissen
- 'acuut abdomen'.

Het risico op VTE stijgt met:

- toenemende leeftijd
- roken (het risico stijgt nog meer bij zware rokers en toenemende leeftijd, vooral bij vrouwen ouder dan 35 jaar. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar moeten het nadrukkelijke advies krijgen om niet te roken als ze Elisaexeltis willen gebruiken)
- obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m²)
- positieve familiale antecedenten (d.w.z. veneuze of arteriële trombo-embolie bij een broer/zus of een ouder op vrij jonge leeftijd). Bij vermoeden van een erfelijke of verworven aanleg moet de vrouw voor advies naar een specialist worden verwezen voor een beslissing wordt genomen over het gebruik van Elisaexeltis of een ander hormonaal contraceptivum (zie rubriek 4.4 voor meer informatie over biochemische factoren onder 'Andere factoren die invloed hebben op circulatoire problemen')
- langdurige immobilisatie, zware operatie, operatie van de benen of zwaar trauma. In die situaties is het raadzaam om het gebruik van het COC of Elisaexeltis te onderbreken (in geval van geplande chirurgie minstens vier weken op voorhand) en het pas te hervatten twee weken na volledige mobilisatie. Als het gebruik van Elisaexeltis niet op voorhand werd stopgezet, moet worden overwogen om een behandeling met anticoagulantia te geven.

Er is geen eensgezindheid over de mogelijke rol van spataders en oppervlakkige flebotrombose bij veneuze trombo-embolie.

Bij hervatting van de behandeling moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie in het puerperium (zie rubriek 4.2 en voor informatie over 'Zwangerschap en borstvoeding', zie rubriek 4.6).

Aan arteriële trombo-embolie gerelateerde aandoeningen

In epidemiologische studies is ook een verband aangetoond tussen het gebruik van hormonale contraceptiva of Elisaexeltis en een hoger risico op aandoeningen zoals CVA, TIA en myocardinfarct, die te wijten zijn aan arteriële trombo-embolische fenomenen. Arteriële trombo-embolie kan levensbedreigend zijn of een dodelijke afloop hebben. Andere risicofactoren voor arteriële trombo-embolie zijn:

- toenemende leeftijd
- roken (het risico stijgt naarmate de vrouw meer rookt en ouder is, vooral bij vrouwen)

ouder dan 35 jaar. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar moeten het nadrukkelijke advies krijgen om niet te roken als ze Elisaexeltis willen gebruiken)

- positieve familiale antecedenten (d.w.z. veneuze of arteriële trombo-embolie bij een broer of zus of een ouder op vrij jonge leeftijd). Bij vermoeden van een erfelijke of verworven aanleg moet de vrouw voor advies naar een specialist worden verwezen voor een beslissing wordt genomen over het gebruik van welk hormonaal contraceptivum dan ook of Elisaexeltis
- obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m²)
- dyslipoproteïnemie
- hypertensie
- hartkleplijden
- atriumfibrillatie
- migraine. Een toename van de frequentie of de ernst van migraine tijdens gebruik van COC of Elisaexeltis (wat een prodroom kan zijn van een cerebrovasculair evenement) kan een reden zijn om het COC of Elisaexeltis onmiddellijk stop te zetten.

Andere factoren die invloed hebben op circulatoire problemen

De groep die Elisaexeltis gebruikt als behandeling voor ernstige acne of matig ernstig hirsutisme, omvat waarschijnlijk patiënten die een inherent verhoogd cardiovasculair risico vertonen zoals patiënten met een polycysteusovariumsyndroom.

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

Biochemische factoren die zouden kunnen wijzen op een erfelijke of verworven aanleg tot veneuze of arteriële trombose, zijn resistentie tegen geactiveerde proteïne C (APC), hyperhomocysteïnemie, antitrombine III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie en antifosfolipidensyndroom (anticardioline antistoffen, lupus anticoagulans).

Bij het evalueren van de risico-batenverhouding moet de arts er rekening mee houden dat een goede behandeling van een aandoening het daarmee samenhangende risico op trombose kan verlagen en dat het risico bij een zwangerschap hoger is dan het risico bij gebruik van COC of Elisaexeltis.

Tumoren

Zoals veel andere steroïden blijkt Elisaexeltis bij toediening in zeer hoge dosering en gedurende het grootste gedeelte van het leven van de dieren de incidentie te verhogen van tumoren, waaronder carcinoom, in de lever van ratten. De relevantie van die bevinding voor de mens is niet bekend.

In tal van epidemiologische studies werd verslag uitgebracht van de risico's op ovarium-, endometrium-, baarmoederhals- en borstkanker bij vrouwen die gecombineerde orale anticonceptiva gebruiken. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat hooggedoseerde gecombineerde orale anticonceptiva aanzienlijke bescherming bieden tegen ovarium- en endometriumkanker. Het is evenwel niet duidelijk of laaggedoseerde COC's of Elisaexeltis even beschermende effecten hebben.

Borstkanker

Bij een meta-analyse van 54 epidemiologische studies werd een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) op borstkanker gezien bij vrouwen die op dat moment gecombineerde orale anticonceptiva (COC's) gebruiken. Het waargenomen patroon van verhoogd risico is misschien toe te schrijven aan een snellere diagnose van borstkanker bij COC-gebruiksters, de biologische effecten van COC's of een combinatie van beide. De extra gevallen van

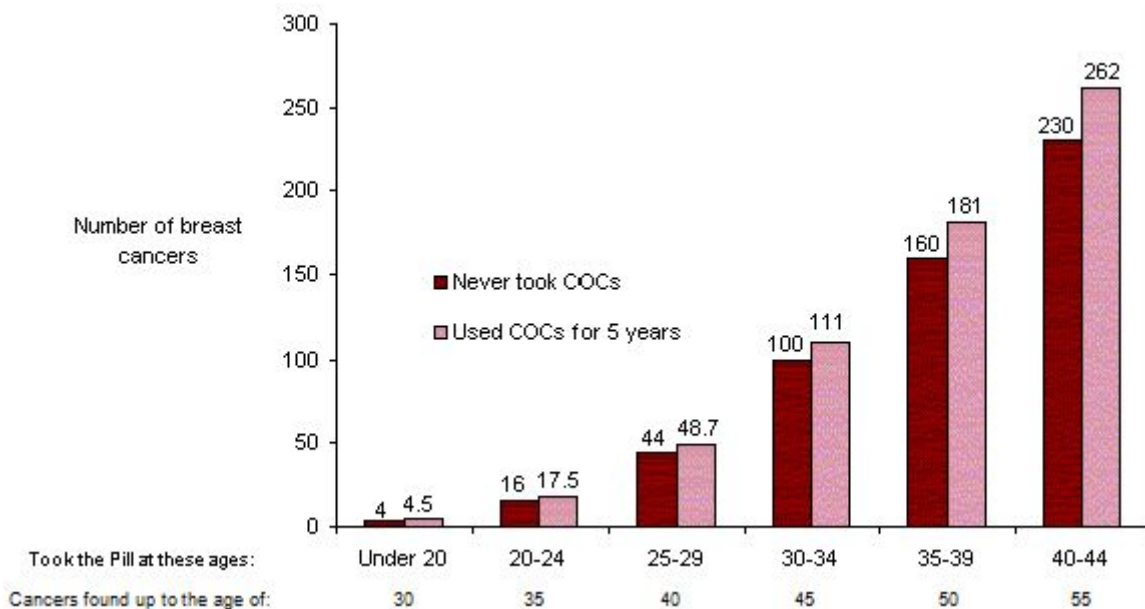
borstkanker die worden gediagnosticeerd bij vrouwen die op dat moment COC's gebruiken, of vrouwen die de laatste tien jaar COC's hebben gebruikt, blijven vaker beperkt tot de borst dan borstkankergezwellen bij vrouwen die nooit COC's hebben gebruikt.

Borstkanker is zeldzaam bij vrouwen jonger dan 40 jaar, ongeacht of ze al dan niet COC's innemen. Dat achtergrondrisico stijgt met de leeftijd, maar het extra aantal gevallen van borstkanker bij huidige en recente COC-gebruiksters is klein in verhouding tot het totale risico op borstkanker (zie staafdiagram). Deze studies verschaffen geen bewijs voor een oorzakelijk verband.

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

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

Geraamd cumulatief aantal borstkankergezwellen per 10.000 vrouwen die worden gediagnosticeerd tijdens 5 jaar gebruik en tot 10 jaar na stopzetting van COC's, in vergelijking met het aantal borstkankergezwellen dat wordt gediagnosticeerd bij 10.000 vrouwen die nooit COC's hadden gebruikt.



Baarmoederhalskanker

De belangrijkste risicofactor voor baarmoederhalskanker is een persisterende HPV-infectie. In enkele epidemiologische studies werd aangetoond dat langdurig gebruik van COC's zou kunnen bijdragen tot dat verhoogde risico, maar er is toch nog altijd controversie over de mate waarin die bevinding kan worden toegeschreven aan vertekende factoren, bijv. cervixscreening en seksueel gedrag met inbegrip van het gebruik van barrièrecontraceptiva.

Leverkanker

In zeldzame gevallen werden goedaardige en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige

levertumoren waargenomen die in geïsoleerde gevallen hebben geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen, na gebruik van hormonale stoffen zoals degene die in Elisaexeltis zitten. Bij ernstige bovenbuikklachten, vergroting van de lever of tekenen van intra-abdominale bloeding moet bij de differentiële diagnose worden gedacht aan een levertumor.

Kwaadaardige tumoren kunnen levensbedreigend zijn of een dodelijke afloop hebben.

Andere aandoeningen

De mogelijkheid kan niet worden uitgesloten dat bepaalde chronische ziekten soms kunnen verergeren tijdens het gebruik van Elisaexeltis.

Bekende hyperlipidemie

Vrouwen met hypertriglyceridemie of een familiale geschiedenis van hypertriglyceridemie kunnen een hoger risico lopen op pancreatitis bij gebruik van COC's of Elisaexeltis.

Vrouwen met hyperlipidemie lopen een hoger risico op arterieel lijden (zie rubriek 4.4 "Stoornissen van de bloedsomloop"). Routinescreening van vrouwen die COC's of Elisaexeltis innemen, is echter niet geschikt.

Bloeddruk

Hypertensie is een risicofactor voor CVA en myocardinfarct (zie rubriek 4.4 'Aan arteriële trombo-embolie gerelateerde aandoeningen'). Hoewel een kleine stijging van de bloeddruk werd gerapporteerd bij veel vrouwen die COC's of combinaties van een oestrogeen en een progestageen zoals Elisaexeltis innemen, is een klinisch relevante stijging zeldzaam. Indien echter blijvende hypertensie optreedt tijdens gebruik van Elisaexeltis, moet normaal een bloeddrukverlagende behandeling worden gestart bij een bloeddruk van 160/100 mmHg bij patiënten zonder complicaties of bij 140/90 mmHg bij patiënten met eindorgaanaantasting, een bewezen cardiovasculaire aandoening of diabetes of die meer cardiovasculaire risicofactoren vertonen. Beslissingen over verder gebruik van Elisaexeltis moeten worden genomen bij een lagere BD en eventueel kan een ander voorbehoedmiddel worden aangeraden.

Aandoeningen die verergeren tijdens de zwangerschap of vroeger gebruik van COC's of Elisaexeltis:

De volgende aandoeningen kunnen optreden of verergeren tijdens de zwangerschap en bij gebruik van een COC of een combinatie van een oestrogeen en een progestageen zoals Elisaexeltis. Er moet worden overwogen om Elisaexeltis stop te zetten als een van de volgende aandoeningen optreedt tijdens het gebruik ervan:

- geelzucht en/of jeuk door cholestase
- COC's en Elisaexeltis kunnen het risico op vorming van galstenen verhogen en kunnen een bestaande ziekte verergeren
- systemische lupus erythematosus
- zwangerschapsherples
- gehoordaling door otosclerose
- sikkelcelanemie
- slechte werking van de nieren
- erfelijk angio-oedeem (exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem uitlokken of verergeren)
- epilepsie;
- om het even welke andere aandoening die is verergerd tijdens een zwangerschap of een vroeger gebruik van COC's of Elisaexeltis

Leverfunctiestoornissen

In geval van acute of chronische afwijkingen van de leverfunctie kan het nodig zijn COC of

Elisaexeltis stop te zetten tot de leverfunctiemerkers weer normaal zijn geworden.

Diabetes (zonder bloedvataantasting)

Patiënten met een insulineafhankelijke diabetes zonder vaatlijden mogen Elisaexeltis gebruiken. Alle diabetespatiënten lopen echter een verhoogd risico op arterieel lijden en daar moet rekening mee worden gehouden bij het voorschrijven van COC's of Elisaexeltis.

Diabetespatiënten met vaatlijden mogen Elisaexeltis niet gebruiken (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Hoewel COC's of combinaties van een oestrogeen en een progestageen zoals Elisaexeltis een effect kunnen hebben op perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, zijn er geen aanwijzingen dat het behandelingsschema moet worden gewijzigd bij diabetespatiënten die laaggedoseerde COC's gebruiken (die < 0,05 mg ethinylestradiol bevatten). Vrouwen met diabetes moeten echter zorgvuldig worden geobserveerd tijdens inname van COC's of Elisaexeltis.

Chloasma

Af en toe kan chloasma optreden, vooral bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen met een neiging tot chloasma moeten blootstelling aan de zon of ultraviolette straling vermijden tijdens inname van Elisaexeltis.

Menstruele veranderingen

Minder menstruatievloed: Dat is niet abnormaal en is te verwachten bij sommige patiënten. Dat kan inderdaad gunstig zijn bij patiënten die vroeger overvloedige menses hadden.

Uitblijven van menstruatie: Soms treedt helemaal geen dervingsbloeding op. Als de tabletten correct werden ingenomen, is een zwangerschap onwaarschijnlijk. Mocht er geen bloeding optreden tijdens het tabletvrije interval, dan moet de mogelijkheid van zwangerschap worden uitgesloten voor met de volgende verpakking wordt gestart.

Tussentijdse bloeding: Onregelmatige bloeding (spotting of doorbraakbloeding) kan 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. Dat kan een curettage inhouden.

Sommige vrouwen vertonen amenorroe of oligomenorroe na stopzetting van Elisaexeltis, vooral als die aandoeningen ervoor al bestonden. De vrouwen moeten weten dat die mogelijkheid bestaat.

Duur van het gebruik

Het duurt minstens drie maanden voor de symptomen verdwijnen. De behandelende arts moet regelmatig nagaan of de patiënte de behandeling moet blijven innemen (zie rubriek 4.2).

Dit geneesmiddel bevat lactose- en sucrose

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie, fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltasedeficiëntie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties

Enzyminductoren

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

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 patiënt 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 enzyminductoren krijgen, moeten een andere methode van contraceptie gebruiken.

Van de volgende geneesmiddelen is bewezen dat ze klinisch belangrijke interacties aangaan met cyproteronacetaat/ethinylestradiol.

Anti-epileptica

- barbituraten (waaronder fenobarbital);
- primidon;
- fenytoïne;
- carbamazepine;
- oxcarbazepine;
- topiramaat;
- felbamaat.

Antibiotica/antimycotica

- griseofulvine;
- rifampicine.

Kruidenremedies

- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

Antiretrovirale middelen

- ritonavir;
- nelfinavir;
- nevirapine.

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

Stoffen die de klaring van COACs verlagen (enzyme-inhibitoren)

De klinische relevantie van potentiële interacties met enzym inhibitoren blijft onbekend.

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

Etoricoxib in dosissen van 60 tot 120 mg per dag verhoogt respectievelijk 1,4 tot 1,6 maal

de plasmaconcentraties van ethinylestradiol, bij gelijktijdig gebruik met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum met 0,035 mg ethinylestradiol.

Effecten van oestrogeen/gestageen combinaties op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva en combinaties van oestrogenen en progestagenen zoals Elisaexeltis kunnen invloed hebben op het metabolisme van bepaalde andere geneesmiddelen. Daardoor kunnen de plasma- en weefselconcentraties stijgen (bijv. ciclosporine) of dalen (bijv. lamotrigine).

Opmerking: De bijsluiter van de concomitante geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te herkennen.

Laboratoriumtests

Het gebruik van orale anticonceptiva kan de resultaten van bepaalde laboratoriumtests beïnvloeden waaronder biochemische parameters van de functie van de lever, de schildklier, de bijniere en de nieren, de plasmaconcentraties van dragereiwitten en lipiden-/lipoproteïne fracties, parameters van het koolhydraatmetabolisme en parameters van de stolling en de fibrinolyse. Het laboratoriumpersoneel moet daarom worden ingelicht over het gebruik van orale anticonceptiva als laboratoriumtests worden aangevraagd.

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

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 plasma concentraties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

In dieronderzoek werd vastgesteld dat feminisatie van mannelijke foetussen kan optreden als cyproteronacetaat wordt toegediend 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 het product aan vrouwen na de 45e dag van de zwangerschap feminisatie van mannelijke foetussen kan veroorzaken. Daaruit volgt dat een zwangerschap een absolute contra-indicatie is voor behandeling met Elisaexeltis en moet worden uitgesloten voor een dergelijke behandeling wordt gestart.

Borstvoeding

Toedienen van Elisaexeltis is eveneens gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding. Het gebruik van Elisaexeltis tijdens de periode van borstvoeding kan leiden tot een daling van het geproduceerde volume melk en een verandering van de samenstelling van de melk. Er worden zeer kleine hoeveelheden van de werkzame stoffen in de melk uitgescheiden. Ongeveer 0,2% van de dosis aan de moeder zal de zuigeling bereiken via de melk, wat overeenkomt met een dosis van ongeveer 1µg/kg. Tijdens de volledig op gang gekomen lactatie zou 0,02% van de dagelijkse ethinylestradioldosis aan de moeder via de melk kunnen overgaan naar de zuigeling. 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 Elisaexeltis niet in te nemen zolang ze borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van Elisaexeltis verandert het verloop van de toekomstige vruchtbaarheid niet, na stopzetting van het gebruik keren vrouwen terug naar hun normale vruchtbaarheid.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen met Elisaexeltis zijn nausea, abdominale pijn, gewichtstoename, hoofdpijn, depressieve stemming, gemoedswijziging, pijn in de borsten, gevoelige borsten. Deze bijwerkingen komen voor bij $\geq 1\%$ van de gebruiksters.

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

Tabel met bijwerkingen

Systeem orgaan klasse	Bijwerkingen gerapporteerd in klinische studies			Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
	Vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$)	
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoeligheid	exacerbatie van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		vochtretentie		Hypertriglyceridemie
Psychische stoornissen	depressieve stemming, stemmingsstoornis	verminderd libido	verhoogd libido	
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	migraine		exacerbatie van chorea
Oogaandoeningen			Intolerantie voor contactlenzen	
Bloedvataandoeningen			Veneuze trombo-embolie (VTE), arteriële trombo-embolie (ATE)	stijging van de bloeddruk
Maag-darmstelsel-aandoeningen	nausea, buikpijn	braken, diarree		ziekte van Crohn, colitis ulcerosa

Lever- en galaandoeningen				leverfunctiestoornissen
Huid- en onderhuidaandoeningen		rash, urticaria	erythema nodosum, erythema multiforme	chloasma
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	pijn in de borsten, gevoelige borsten	hypertrofie van de borsten	vaginaal verlies, afscheiding uit de borsten	minder menstrueel bloedverlies, spotting, doorbraakbloeding en achterwege blijven van dervingsbloeding, postpilamenorroe
Onderzoeken	verhoogd gewicht		gedaald gewicht	

*De tabel vermeldt de meest geschikte MedDRA term (versie 12.0) om een bepaalde ongewenst effect te beschrijven. Synoniemen of verwante aandoeningen staan niet in de lijst maar men dient er eveneens rekening mee te houden.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er zijn postmarketingrapporten van ernstige depressie (met inbegrip van zeer zeldzame rapporten van gedachten aan zelfdoding/suïcidaal gedrag) bij patiënten die cyproteronacetaat/ethinylestradiol gebruikten. Een oorzakelijk verband tussen klinische depressie en cyproteronacetaat/ethinylestradiol werd echter niet vastgesteld.

Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en tromboembolische 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 werden gerapporteerd bij vrouwen die COC's of Elisaexeltis gebruikten. Die worden besproken in rubriek 4.4:

- veneuze trombo-embolie
- arteriële trombo-embolie
- hypertensie
- levertumoren
- Het optreden of verslechteren van aandoeningen waarvoor geen eenduidig bewijs is dat er een verband bestaat met het gebruik van COAC: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, uterusmyomen, porfyrie, systemische lupus erythematodes, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom, aan cholestase gerelateerde geelzucht
- Chloasma
- acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen het noodzakelijk maken dat het gebruik van een COAC wordt gestaakt totdat de parameters van de leverfunctie weer zijn genormaliseerd.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven 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 jaar, is het extra aantal gevallen klein in verhouding tot het totale risico op borstkanker. Of er een oorzakelijk verband is met het gebruik van COC's, is niet bekend. Voor meer informatie, zie de rubrieken 4.3 en 4.4.

Interacties

Doorbraakbloedingen en/of falen van de anticonceptie kunnen het resultaat zijn van interacties tussen andere geneesmiddelen (enzyme-inductoren) 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 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

Overdosering kan nausea, braken en, bij vrouwen, een dervingsbloeding veroorzaken. Een dervingsbloeding kan zelfs optreden bij meisjes voor hun menarche, als ze het geneesmiddel per vergissing innemen.

Er zijn geen specifieke antidota en de behandeling moet symptomatisch zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en stoffen die invloed uitoefenen op het genitale systeem. Antiandrogenen en oestrogenen, cyproteron en oestrogeen, ATC-code: G03HB01

Werkingsmechanisme

De talg-haareenheid – bestaande uit de talgklier en het haarzakje – is een androgeengevoelige huidcomponent. Acne, seborree, hirsutisme en androgenetische alopecie zijn klinische aandoeningen die het gevolg zijn van afwijkingen van dit doelorgaan die veroorzaakt kunnen worden door een verhoogde gevoeligheid of hogere androgeenspiegels in het plasma. De beide werkzame bestanddelen van Elisaexeltis hebben een gunstige invloed op de hyperandrogene status.

Het anticonceptief effect van Elisaexeltis berust op de interactie van verschillende factoren, waarvan als belangrijkste de ovulatiëremming en de veranderingen van het cervixsecret moeten beschouwd worden.

Farmacodynamische effecten

Elisaexeltis blokkeert de androgeenreceptoren. Het inhibeert ook de synthese van androgenen in de doelwitcellen door een antigonadotroop effect via een negatief terugkoppelingseffect op de hypothalamus-hypofyse-ovariumas en door remming van androgeensynthetiserende enzymen. Dit antigonadotroop effect wordt versterkt door ethinylestradiol dat eveneens een toegenomen synthese van de sekshormoon bindend globuline (SHBG) in plasma regelt. Het reduceert daarbij vrij, biologisch actief androgeen in de circulatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De behandeling met Elisaexeltis heeft tot gevolg dat – gewoonlijk na 3 à 4 maanden behandeling – bestaande acne efflorescenties genezen. De overdreven vetheid van haren en huid verdwijnt over het algemeen eerder. Bij vrouwen met milde vormen van hirsutisme en, in het bijzonder, licht vermeerderde gezichtsbeharing, worden de resultaten echter pas zichtbaar na verschillende maanden gebruik.

Hoewel Elisaexeltis ook werkt als een oraal anticonceptivum, wordt het bij vrouwen niet aanbevolen alleen voor contraceptie, maar moet het worden voorbehouden voor vrouwen die een behandeling vergen voor de beschreven androgeenafhankelijke huidandoeningen.

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

Cumulatieve dosis van cyproteronacetaat	Incidentie (per 100.000 patiëntjaren)	HRgecorrigeerd (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: Na orale toediening wordt cyproteronacetaat volledig geabsorbeerd binnen een brede spreiding van doseringen. Inname van Elisaexeltis geeft een maximale serumspiegel van cyproteronacetaat van 15 ng/ml na 1,6 uur. Daarna dalen de serumspiegels in twee fasen met een halfwaardetijd van respectievelijk 0,8 uur en 2,3-3,3 dagen. De totale klaring van cyproteronacetaat uit het serum bedroeg 3,6 ml/min/kg. Cyproteronacetaat wordt nagenoeg volledig gemetaboliseerd via verschillende wegen waaronder hydroxylering en conjugatie. De belangrijkste metaboliet in humaan plasma is het 15 β -hydroxycyproteronacetaat, gevormd via het cytochroom P450 enzyme CYP3A4.

Een gedeelte van de dosis wordt gedeeltelijk in onveranderde vorm uitgescheiden in het galvocht. Het grootste gedeelte wordt als metabolieten uitgescheiden in de urine en de gal (1:2-verhouding). De halfwaardetijd van de renale en biliaire excretie was 1,8 dagen. De metabolieten werden met eenzelfde snelheid uit het plasma geëlimineerd (halfwaardetijd van 1,7 dagen). Cyproteronacetaat bindt zich vrijwel uitsluitend aan plasma-albumine. Ongeveer 3,5-4,0% van de totale hoeveelheid geneesmiddel is niet gebonden. Aangezien de eiwitbinding specifiek is, hebben veranderingen van de SHBG-spiegels (sex hormone binding globulin) geen effect op de farmacokinetiek van cyproteronacetaat. Het schijnbaar distributievolume van

cyproteronacetaat is ongeveer 986 ± 437 l.

Gezien de lange halfwaardetijd van de terminale dispositiefase uit het plasma (serum) en de dagelijkse inname hoopt cyproteronacetaat zich op tijdens één behandelingscyclus. De gemiddelde maximale serumspiegels stegen van 15 ng/ml (dag 1) tot 21 ng/ml en 24 ng/ml op het einde van respectievelijk behandelingscyclus 1 en 3. De oppervlakte onder de curve van de concentratie in de tijd steeg met factor 2,2 (einde van cyclus 1) en factor 2,4 (einde van cyclus 3). De evenwichtsconcentraties werden bereikt na ongeveer 16 dagen. Tijdens een langetermijnbehandeling accumuleert cyproteronacetaat over verloop van de behandelingscycli met een factor 2.

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

Ethinylestradiol: Oraal toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Na inname van Elisaexeltis worden maximale serumspiegels van ongeveer 71 pg/ml bereikt na 1,6 uur. Daarna dalen de plasmaconcentraties van ethinylestradiol in twee fasen met een halfwaardetijd van respectievelijk 1-2 uur en ongeveer 10-20 uur. Om analytische redenen kunnen die parameters alleen worden berekend voor hogere doseringen. Het ogenschijnlijke distributievolume van ethinylestradiol bedroeg ongeveer 2,8-8,6 l/kg en de metabole klaring uit plasma ongeveer 2,3-7 ml/min/kg.

Ethinylestradiol bindt zich sterk, maar niet specifiek aan serumalbumine. 2% van de serumspiegels is ongebonden. Tijdens de absorptie en de eerste passage door de lever wordt ethinylestradiol sterk gemetaboliseerd, wat resulteert in een gemiddelde biodisponibiliteit per os van ongeveer 45% met een sterke inter-individuele variatie van ongeveer 20-65%. Onveranderd geneesmiddel wordt niet geëxcreteerd. Metabolieten van ethinylestradiol worden in de urine en de gal uitgescheiden in een 4-6-verhouding met een halfwaardetijd van ongeveer 1 dag.

Gezien de halfwaardetijd van de terminale dispositiefase uit het plasma en de dagelijkse inname worden de evenwichtsplasmaconcentraties bereikt na 3-4 dagen en zijn die 30-40% hoger dan de plasmaconcentratie na eenmalige toediening. De relatieve biologische beschikbaarheid (referentie: waterige, microkristallijne suspensie) van ethinylestradiol was bijna volledig.

De systemische biologische beschikbaarheid van ethinylestradiol zou in beide richtingen kunnen worden beïnvloed door andere geneesmiddelen. Er is evenwel geen interactie met hoge doseringen vitamine C.

Ethinylestradiol is onderhevig aan presystemische conjugatie, zowel in de mucosa van de dunne darm als in de lever. Ethinylestradiol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, maar er wordt een grote verscheidenheid van gehydroxyeerde en gemethyleerde metabolieten gevormd en deze zijn aanwezig als vrije metabolieten en als conjugaten met glucuronides en sulfaat. Ethinylestradiol induceert de synthese van SHBG en corticosteroïdbindend globuline (CBG) in de lever tijdens continu gebruik. De mate van inductie van SHBG hangt echter af van de chemische structuur en de dosering van het gelijktijdig toegediende progestageen. Tijdens behandeling met Elisaexeltis stegen de SHBG-concentraties in het serum van ongeveer 100 nmol/l tot 300 nmol/l en de serumconcentraties van CBG stegen van ongeveer 50 µg/ml tot 95 µg/ml.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ethinylestradiol

Het toxiciteitsprofiel van ethinylestradiol is wel bekend. Er zijn geen gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek die relevant zouden kunnen zijn voor de voorschrijver en die niet al in andere relevante rubrieken van de SPK worden besproken.

Cyproteronacetaat

Systemische toxiciteit

Preklinische gegevens m.b.t. conventionele toxiciteitstudies bij herhaalde toediening hebben geen specifiek risico voor de mens aan het licht gebracht.

Embryotoxiciteit/teratogeniciteit

Onderzoek naar embryotoxiciteit met de combinatie van de twee actieve bestanddelen toonden geen effecten die wijzen op een teratogeen effect na behandeling tijdens de organogenese voor de ontwikkeling van de externe geslachtsorganen. Toedienen van cyproteronacetaat tijdens de hormoongevoelige differentiatiefase van de geslachtsorganen heeft na hoge dosissen 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 Elisaexeltis.

Genotoxiciteit en carcinogenese

Erkende eerstelijns genotoxiciteitstesten uitgevoerd met cyproteronacetaat waren negatief. Andere testen toonden echter dat cyproteronacetaat DNA-adducten kan vormen (en een verhoging van de DNA-herstelactiviteit) in hepatocyten van ratten en apen, en eveneens in vers geïsoleerde menselijke hepatocyten. Het DNA-adduct-niveau in hepatocyten van de hond was uiterst laag. Deze vorming van DNA-adducten trad op bij systemische blootstelling aan dosissen waarvan men mag verwachten dat zij bij de aanbevolen doseringen van cyproteronacetaat optreden. De gevolgen van cyproteronacetaatbehandeling in vivo waren een toename van focale, mogelijk preneoplastische leverlaesies met verandering in de cellulaire enzymen bij vrouwtjesratten, en een verhoging van de mutatiefrequentie in transgene ratten met een bacterieel gen als doelwit voor mutaties.

Klinische ervaring en goed uitgevoerde epidemiologische studies zouden tot op heden geen verhoogde incidentie van levertumoren bij de mens ondersteunen. Onderzoek naar de tumorigeniciteit van cyproteronacetaat bij knaagdieren hebben evenmin enige indicatie van een specifiek tumorigeen vermogen aan het licht gebracht. Men moet er zich echter van bewust zijn dat geslachtssteroiden de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kan bevorderen.

Globaal leveren de beschikbare gegevens geen enkel bezwaar voor het gebruik van Elisaexeltis 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 de tablet:

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Povidon K25

Talk
Magnesiumstearaat

Omhuiling:

Sucrose
Povidon 700 000
Macrogol 6000
Calciumcarbonaat
Talk
Glycerol 85%
Titaandioxide
Geel ijzeroxide
Montanglycolwas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen

Polyvinylchloride blisterverpakkingen verzegeld op aluminiumfolie.

Verpakkingsgrootten

21, 42, 63, 84, 105, 126, 147, 168, 189, 210, 231, 252 tabletten (in blisterverpakkingen met 21 tabletten).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming 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 VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE239181

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/01/2007

Datum van laatste verlenging: 01/02/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2024.