

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg, omhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

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

Hulpstoffen met bekend effect: 31,115 mg lactosemonohydraat en 19,637 mg sucrose.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Omhulde tablet.

Witte, ronde, biconvexe omhulde tablet.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg is aangewezen voor de behandeling van matig tot ernstige acne, gerelateerd aan androgene gevoeligheid (met of zonder seborroe) en/of hirsutisme bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Voor de behandeling van acne mag Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg alleen worden gebruikt nadat lokale therapie of systemische antibioticabehandelingen heeft gefaald.

Omdat Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg 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**

##### **Wijze van toediening**

Oraal gebruik

##### **Dosering**

Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg remt de eisprong en voorkomt zo de bevruchting. Patiënten die Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg gebruiken, dienen daarom geen extra hormonale anticonceptie te gebruiken daar dit de patiënt zou blootstellen aan een overmatige dosis hormonen en dit niet noodzakelijk is voor een doeltreffende contraceptie.

##### Gebruik van Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg

De tabletten moeten dagelijks op ongeveer hetzelfde tijdstip met wat vloeistof worden ingenomen, in de volgorde aangegeven op de blisterverpakking. Gedurende 21 dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen, gevolgd door 7 tabletvrije dagen. Gewoonlijk doen onttrekkingsbloedingen zich voor tegen dag 2 of 3 na het laatste tablet. Deze hoeft niet beëindigd te zijn wanneer de volgende blisterverpakking wordt gestart.

### Starten met Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg

#### *Geen hormonale anticonceptie tijdens de vorige maand*

Het eerste tablet moet worden ingenomen op de eerste dag van de menstruatiecyclus (de eerste dag van de menstruatie geldt als dag 1). Het is ook mogelijk te starten op dag 2 tot 5 maar dan is het gebruik van bijkomende contraceptieve (barrière) voorzorgsmaatregelen vereist gedurende de eerste 7 dagen van de eerste cyclus.

#### *Overschakelen van een andere gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC), de vaginale ring of de anticonceptieve patch*

Men start bij voorkeur met Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg op de dag na het laatste actieve tablet van de vorige combinatie-OAC maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode (of het laatste placebotablet) van de vorige combinatie-OAC. Indien een vaginale ring of een anticonceptiepatch wordt gebruikt, moet de vrouw met Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg beginnen bij voorkeur op de dag van het verwijderen maar niet later dan op de dag waarop een nieuwe ring moest worden ingebracht of een nieuwe patch moest worden aangebracht.

#### *Overschakelen van een progestagene methode (orale anticonceptie met enkel progestageen, een injectiemiddel, een implantaat) of een intra-uterien systeem dat progestageen vrijgeeft (IUS)*

De vrouw kan eender wanneer van minipil veranderen, van een implantaat of een intra-uterien systeem (IUS) op de dag van verwijdering en van een injectie op de dag waarop de volgende injectie gepland stond.

Tijdens de eerste 7 dagen zijn bijkomende contraceptieve (barrière) voorzorgsmaatregelen vereist.

#### *Gebruik post-abortum (1ste trimester)*

Men mag onmiddellijk met het gebruik starten. Er zijn dan geen bijkomende contraceptieve voorzorgsmaatregelen vereist.

#### *Gebruik post-partum en post-abortum (2de trimester)*

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.

Bij vrouwen die geen borstvoeding geven wordt aanbevolen te starten tussen dag 21 en dag 28 post-partum.

Wanneer men na dag 28 start, wordt het aanbevolen om gedurende de eerste 7 dagen dat men de tablet inneemt extra contraceptieve (barrière) voorzorgsmaatregelen te treffen. Indien de patiënt in deze situatie geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet men zwangerschap uitsluiten of wachten op de eerste menstruatie alvorens te starten met de combinatie-OAC aangezien de eerste eisprong post-partum de eerste menstruatie kan voorafgaan.

### Indien tabletten worden vergeten

Indien een tablet **niet meer dan 12 uur te laat** wordt ingenomen, blijft de zwangerschapsbescherming behouden.

Een laattijdig tablet moet zo snel mogelijk ingenomen worden en de overige tabletten moeten op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Indien een tablet **meer dan 12 uur te laat** wordt ingenomen, kan de contraceptieve doeltreffendheid verminderd zijn. De vereiste maatregelen volgen de basisregels:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 opeenvolgende dagen onderbroken worden.
2. De tabletten moeten 7 dagen zonder onderbreking worden ingenomen om de as hypofyse-eileider te onderdrukken.

Dat leidt tot de volgende praktische adviezen:

#### *Eerste week:*

- De vrouw moet het laatste gemiste tablet zodra ze eraan denkt innemen, zelfs indien dat betekent dat ze 2 tabletten tegelijkertijd moet innemen. Daarna neemt ze de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip in. Bovendien moet gedurende de volgende 7 dagen een barrièremethode worden gebruikt.

Indien de vrouw geslachtsgemeenschap had tijdens de week voor het gemiste tablet, moet men

rekening houden met een mogelijke zwangerschap. Hoe meer tabletten vergeten worden en hoe dichter ze zijn bij de gebruikelijke tabletvrije pauze, hoe groter het risico op zwangerschap.

*Tweede week:*

- De vrouw moet het laatste gemiste tablet zodra ze eraan denkt innemen, zelfs indien dat betekent dat ze 2 tabletten tegelijkertijd moet innemen. Daarna neemt ze de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip in. Op voorwaarde dat de vrouw haar tabletten correct heeft ingenomen tijdens de 7 dagen voorafgaand aan het eerste gemiste tablet, zijn extra contraceptieve voorzorgen niet nodig.

Indien ze meer dan één tablet heeft gemist, zou ze gedurende de volgende 7 dagen contraceptieve barrièrevoorzorgsmaatregelen moeten gebruiken.

*Derde week:*

- Het risico op verminderde contraceptieve betrouwbaarheid is groot gezien de komende tabletvrije periode van 7 dagen. Een verminderde contraceptieve bescherming kan nog steeds voorkomen worden door de dosis aan te passen. Door één van de volgende richtlijnen te volgen, zijn extra contraceptieve voorzorgen niet nodig op voorwaarde dat alle tabletten correct werden ingenomen tijdens de 7 dagen voorafgaand aan het eerste gemiste tablet.

Anders moet de vrouw de *eerste* van de twee opties volgen en tevens extra contraceptieve barrièrevoorzorgen gebruiken gedurende de volgende 7 dagen.

1. De vrouw moet het laatste gemiste tablet zodra ze eraan denkt innemen, zelfs indien dat betekent dat ze 2 tabletten tegelijkertijd moet innemen. Daarna neemt ze de volgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip in. De volgende verpakking wordt gestart zodra de huidige opgebruikt is, er is dus geen tabletvrije periode. Er zal waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding plaatsvinden tot het einde van de tweede verpakking maar de vrouw kan wel spotting of doorbraakbloedingen ervaren op dagen dat ze een tablet neemt.

2. Het is ook mogelijk om te stoppen met de huidige blisterverpakking. De vrouw moet dan een tabletvrije periode van 7 dagen, inclusief de dagen waarop ze de tabletten vergat, houden en daarna verder gaan met de volgende verpakking.

Indien de vrouw verschillende tabletten mist en geen onttrekkingsbloeding heeft tijdens de eerste normale tabletvrije periode, moet men rekening houden met de mogelijkheid van een zwangerschap.

Wat te doen na braken of diarree (gastro-intestinale storingen)

Bij braken of diarree kan de absorptie verstoord zijn en moet men bijkomende anticonceptie gebruiken.

Indien het braken zich voordoet binnen de 3 tot 4 uur na het innemen van een tablet, moet men zo snel mogelijk een nieuw (vervangend) tablet innemen. Het nieuwe tablet moet binnen de 12 uur na het gebruikelijke moment voor het innemen van de tabletten worden genomen, indien mogelijk.

Indien meer dan 12 uur voorbijgingen, moet men de aanbeveling voor vergeten tabletten volgen in rubriek 4.2 "indien tabletten worden vergeten".

Indien de vrouw haar normale plan voor het innemen van de tabletten niet wil veranderen, moet ze de extra tabletten van een andere blisterverpakking nemen.

De maandelijkse bloeding uitstellen of de eerste dag veranderen

Om een maandelijkse bloeding uit te stellen, moet de vrouw tabletten uit de volgende blisterverpakking verder nemen zonder tabletvrije periode. Ze kan verschillende dagen of de volledige blisterverpakking verder nemen. Tijdens het verlengd gebruik kunnen er zich doorbraakbloedingen of spotting voordoen.

Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen gaat men verder met de normale inname van Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg.

Indien de vrouw liever de eerste dag van de menstruatie permanent wil veranderen, kan ze de volgende

tabletvrige periode met het gewenst aantal dagen verkorten. Hoe korter de tabletvrige periode, hoe kleiner de kans op een onttrekkingsbloeding en hoe groter de kans op doorbraakbloedingen/spotting tijdens het gebruik van het volgende tablet (zoals het bloeden bij uitstel, zie hierboven).

#### Duur van het gebruik

Het duurt minimaal drie maanden voordat de symptomen worden verlicht. De noodzaak om de behandeling voort te zetten dient periodiek door de behandelend arts te worden geëvalueerd. De duur van de behandeling hangt af van de ernst van de klinische status. De behandeling duurt meestal verschillende maanden. Het wordt aanbevolen om de behandeling 3 tot 4 cycli nadat de aangegeven aandoening(en) volledig werd(en) opgelost stop te zetten. Ethinylestradiol 0,035 mg/ Cyproteronacetaat 2 mg mag niet louter als orale anticonceptie verder worden gebruikt.

#### **Bijzondere populaties**

##### *Kinderen en jongeren tot 18 jaar*

Ethinylestradiol 0,035 mg / Cyproteronacetaat 2 mg is alleen geïndiceerd voor gebruik na de menarche (eerste menstruatie).

##### *Oudere patiënten*

Niet van toepassing. Ethinylestradiol 0,035 mg / Cyproteronacetaat 2 mg is niet geïndiceerd voor gebruik na de menopauze.

##### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Ethinylestradiol 0,035 mg / Cyproteronacetaat 2 mg is gecontra-indiceerd voor gebruik bij vrouwen met een ernstige leverziekte zolang de leverfunctiewaarden nog niet binnen het normale bereik vallen (zie rubriek 4.3).

##### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Er is geen specifiek onderzoek verricht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De beschikbare gegevens duiden er niet op dat bij deze patiëntengroep een aanpassing van de behandeling noodzakelijk is.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg bevat net als andere combinatie-OAC's een progestageen en een oestrogeen hormoon en mag dus net zoals andere 'combinatie-OAC's niet gebruikt worden bij patiënten met de onderstaande aandoeningen.

In geval één van de onderstaande omstandigheden zich voor het eerst voordoet tijdens het gebruik van Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg moet het gebruik onmiddellijk stopgezet worden.

- Gelijktijdig gebruik van een ander hormonaal anticonceptivum (zie rubriek 4.1)
- Manifeste of eerder doorgemaakte veneuze trombose (diepe veneuze trombose, longembolie)
- Manifeste of eerder doorgemaakte arteriële trombose (zoals myocardinfarct) of prodromale aandoeningen (zoals angina pectoris en tia [transient ischaemic attack])
- Manifest of eerder doorgemaakt cerebrovasculair accident
- Aanwezigheid van (een) ernstige of meervoudige risicofactor(en) voor veneuze of arteriële trombose (zie rubriek 4.4), zoals:
  - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
  - ernstige hypertensie
  - ernstige dyslipoproteïnemie
- Erfelijke of verworven predispositie voor veneuze of arteriële trombose, zoals APC-resistentie, antitrombine-III-deficiëntie, proteïne-C-deficiëntie, proteïne-S-deficiëntie, hyperhomocysteïnemie en antifosfolipide-antilichamen en (anticardiolipinen-antilichamen, lupus anticoagulans)
- Pancreatitis of een voorgeschiedenis ervan indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie

- Manifeste of eerder waargenomen levertumoren (goed- of kwaadaardig)
- Zwangerschap of borstvoeding
- Aanwezige of eerdere ernstige leverproblemen zolang de tests van de leverfunctie niet genormaliseerd zijn
- Aanwezigheid of vermoeden van zwangerschapshormoon-afhankelijke kwaadaardige tumoren van de genitaliën, de borsten of de lever
- Vaginale bloeding met onbekende oorzaak
- Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ethinylestradiol 0,035 mg / cyproteronacetaat 2 mg is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5).
- meningeom of voorgeschiedenis van meningeom

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg is niet bedoeld voor de behandeling van mannen.

##### Waarschuwingen

Indien één van de onderstaande voorwaarden/risicofactoren aanwezig is, moet men de voordelen van het gebruik van een combinatie-OAC afwegen tegenover de mogelijke risico's voor elke individuele vrouw en moeten deze besproken worden met de vrouw voordat ze beslist het te gaan gebruiken. Bij verergering, opflakking of eerste voorkomen van een van deze aandoeningen of risicofactoren moet de vrouw haar arts raadplegen. De arts moet dan beslissen of het gebruik moet worden stopgezet.

Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg is samengesteld uit het progestageen cyproteronacetaat en het oestrogeen ethinylestradiol en moet gedurende 21 dagen per maandelijkse cyclus worden ingenomen. De samenstelling ervan is vergelijkbaar met die van een gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC).

##### **Duur van het gebruik**

Het duurt minimaal drie maanden voordat de symptomen worden verlicht. De noodzaak om de behandeling voort te zetten dient periodiek door de behandelend arts te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.2).

Het gebruik van een combinatie-OAC of Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg houdt een verhoogd risico in op veneuze trombo-embolie (VTE), met inbegrip van diepe veneuze trombose en longembolie, in vergelijking met geen gebruik. Dit verhoogde risico is het grootst tijdens het eerste jaar dat een vrouw een GOC gebruikt. Dit verhoogde risico is minder dan het risico op VTE in verband met zwangerschap dat geraamd wordt op 60 per 100.000 zwangerschappen.

Indien er sprake is van een van de hierna vermelde aandoeningen/risicofactoren, moeten in elk individueel geval de voordelen en de risico's van Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg worden afgewogen en met de vrouw worden besproken voordat zij besluit Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg te gaan gebruiken. In geval van verergering, exacerbatie of eerste opstreden van deze aandoeningen of risicofactoren moet de vrouw contact opnemen met haar arts. De arts dient dan te beslissen of het gebruik van Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg moet worden gestaakt.

##### **Circulatoire stoornissen**

- Het gebruik van Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg brengt een verhoogd risico op veneuze trombo-embolische aandoeningen (VTE) met zich mee, in vergelijking met geen gebruik. Dit verhoogde risico op VTE is het hoogst gedurende het eerste jaar dat een vrouw Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg gebruikt of wanneer zij het gebruik opnieuw

start of van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum overschakelt na een pilvrije periode van ten minste één maand. Veneuze trombo-embolie kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

- Epidemiologische studies hebben aangetoond dat de incidentie van VTE bij gebruiksters van Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg 1,5 tot 2 maal hoger is dan bij gebruiksters van orale anticonceptiva (OAC's) die levonorgestrel bevatten, en mogelijk vergelijkbaar is met het risico van OAC's die desogestrel / gestodeen / drospirenon bevatten.
- Het is waarschijnlijk dat er in een groep gebruiksters van Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg patiënten zitten met een inherent verhoogd cardiovasculair risico, bijvoorbeeld geassocieerd met polycysteus ovariumsyndroom.
- Epidemiologische onderzoeken hebben het gebruik van hormonale anticonceptiva ook in verband gebracht met een verhoogd risico op een arteriële trombo-embolische aandoeningen (myocardinfarct, transient ischaemic attack).
- In uiterst zeldzame gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van hormonale anticonceptiva, bijv. in hepatische, mesenterische, renale, cerebrale of retinale venen en arteriën.
- De volgende verschijnselen kunnen symptomen zijn van veneuze of arteriële trombose of van een cerebrovasculair accident: ongewone unilaterale pijn en/of zwelling van het been; plotselinge, hevige pijn in de borst, al of niet uitstralend naar de linkerarm; plotselinge ademnood; plotseling optredend hoesten; elke ongewone, ernstige, langdurige hoofdpijn; plotseling partieel of volledig verlies van het gezichtsvermogen; diplopie; moeite met praten of afasie; vertigo; collaps met of zonder focale epilepsie; zwakte of zeer duidelijke verdoofdheid die zich plotseling aan één zijde of één deel van het lichaam manifesteert; motorische stoornissen; acute buik
- Het risico op veneuze trombo-embolische voorvallen neemt toe:
  - met toenemende leeftijd;
  - door roken (bij meer roken en stijgende leeftijd is het risico nog hoger, in het bijzonder bij vrouwen ouder dan 35 jaar. Vrouwen ouder dan 35 jaar dienen het dringende advies te krijgen niet te roken wanneer ze Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg willen gebruiken);
  - bij een positieve familiegeschiedenis (d.w.z. ooit opgetreden trombo-embolie op relatief jonge leeftijd bij een eerstegraadsfamilielid). Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een hormonaal anticonceptivum;
  - bij langdurige immobilisatie, zware operaties, operaties aan de benen of groot trauma. In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg niet vooraf is gestaakt;
  - bij obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of op een cerebrovasculair accident stijgt:
  - met toenemende leeftijd;
  - bij roken (bij meer roken en stijgende leeftijd is het risico nog hoger, in het bijzonder bij vrouwen ouder dan 35 jaar. Vrouwen ouder dan 35 jaar dienen het dringende advies te krijgen niet te roken als zij Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg willen gebruiken);
  - bij dyslipoproteïnemie;
  - bij obesitas (body mass index van meer dan 30 kg/m<sup>2</sup>);
  - door hypertensie;
  - bij migraine;
  - bij hartklepaandoeningen;
  - bij atriumfibrilleren;
  - bij een positieve familiegeschiedenis (d.w.z. ooit opgetreden arteriële trombose op relatief jonge leeftijd bij een eerstegraadsfamilielid). Als een erfelijke aanleg wordt vermoed,

dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een hormonaal anticonceptivum;

- Andere medische aandoeningen die in verband gebracht zijn met bijwerkingen van de bloedsomloop, met inbegrip van diabetes mellitus, systemische lupus erythematoses, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (bijv. ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelanemie.
- Er moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie in het puerperium (zie voor informatie over "Zwangerschap en borstvoeding", rubriek 4.6).
- Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg (die prodromaal kan zijn voor een cerebrovasculair accident) kan een reden zijn om onmiddellijk met Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg te stoppen.

Vrouwen die Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg gebruiken, dienen er specifiek op te worden gewezen dat ze bij mogelijke symptomen van trombose contact moeten opnemen met hun arts. In geval van vermoede of bevestigde trombose dient het gebruik van Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg te worden gestaakt. Er dient effectieve contraceptie te worden ingesteld vanwege de teratogeniciteit van antistollingstherapie (coumarines).

### **Tumoren**

- Een verhoogd risico op baarmoederhalskanker werd gemeld bij langdurige gebruikers van gecombineerde orale contraceptiva in bepaalde studies maar er bestaat nog steeds geen consensus over de mate waarin dit beïnvloed kan zijn door seksueel gedrag en het voorkomen van het humaan papillomavirus (HPV).
- Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies meldde dat er een licht verhoogd relatief risico (RR = 1.24) bestaat op borstkanker bij vrouwen die momenteel combinatie-OAC's gebruiken. Het verhoogde risico verdwijnt geleidelijk gedurende de 10 jaar na het stopzetten van het gebruik van een combinatie-OAC. Daar borstkanker zeldzaam is bij vrouwen jonger dan 40 is het verhoogde aantal diagnoses van borstkanker bij huidige en recente gebruikers van combinatie-OAC's klein in verhouding tot het algemene risico op borstkanker. Het waargenomen patroon van verhoogd risico kan te wijten zijn aan een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruikers van combinatie-OAC's, de biologische effecten van combinatie-OAC's of een combinatie van beide. De borstkankers die vastgesteld worden bij vrouwen die het ooit gebruikten, zijn meestal klinisch minder ver gevorderd dan de kankers vastgesteld bij vrouwen die het nooit gebruikten. Het waargenomen patroon zou een gevolg kunnen zijn van een vroege diagnose van borstkanker bij gebruikers van OAC of de biologische effecten van combinatie-OAC's of een combinatie van beide.
- In zeldzame gevallen werden goedaardige levertumoren en in nog zeldzamere gevallen zelfs kwaadaardige levertumoren opgemerkt die in geïsoleerde gevallen leidden tot een levensbedreigende intra-abdominale bloeding na het gebruik van hormonale stoffen zoals in combinatie-OAC's. In geval van ernstige buikklachten, een vergrote lever of tekenen van een intra-abdominale bloeding, moet een levertumor opgenomen worden in de differentiële diagnose.

### **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 Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg, uit voorzorg worden gestopt.

### **Andere aandoeningen**

- Bij vrouwen met hypertriglyceridemie of een positieve voorgeschiedenis in de familie kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan bij gebruik van een combinatie-OAC.
- Hoewel kleine stijgingen in de bloeddruk gemeld werden bij veel vrouwen die combinatie-OAC's of Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg nemen, zijn klinisch relevante

stijgingen zeldzaam. Wanneer tijdens het gebruik van combinatie-OAC's de constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significant verhoogde bloeddruk onvoldoende reageert op behandeling met antihypertensiva moet men stoppen met het combinatie-OAC.

- De volgende aandoeningen werden gemeld als voorkomend of verergerd tijdens de zwangerschap en het gebruik van combinatie-OAC's maar er bestaat geen ondubbelzinnig bewijs van een relatie met het gebruik van combinatie-OAC's: galstenen, porfyrie, algemene lupus erythematoses, hemolytisch uremisch syndroom, Sydenham chorea, herpes gestationis, otosclerosis-gerelateerde gehoorverlies.
- Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogene symptomen van angio-oedeem opgewekt of verergerd worden.
- Acute of chronische storingen in de leverfunctie vereisen een onderbreking in het gebruik van het combinatie-OAC tot de leverwaarden opnieuw normaal zijn. Indien cholestatische geelzucht en/of cholestase-gerelateerde pruritus zich voordoet, na een eerdere episode tijdens zwangerschap of het voormalige gebruik van geslachtshormonen, moet het gebruik van het combinatie-OAC stopgezet worden.
- Tijdens klinisch onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis-C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de geneesmiddelen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.3 en 4.5).
- Hoewel combinatie-OAC's een effect kunnen hebben op de perifere insuline-resistentie en glucosetolerantie, bestaat er geen bewijs dat een verandering in therapeutisch regime noodzakelijk is bij diabetespatiënten die een combinatie-OAC gebruiken. Vrouwen die diabetes hebben moeten echter van dichtbij gevolgd worden, in het bijzonder in het begin van het gebruik van het combinatie-OAC.
- De verergering van de ziekte van Crohn en de klinische manifestatie van het syndroom van Dubin-Johnson en van Rotor werd gemeld tijdens het gebruik van het combinatie-OAC.
- Incidenteel kan chloasma voorkomen, in het bijzonder vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum met aanleg voor chloasma, moeten blootstelling aan zonlicht of UV-straling vermijden tijdens het gebruik van een combinatie-OAC.
- 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.

Dit geneeskundige product bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneeskundige product bevat ook sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

### Medisch onderzoek en controle

Voorafgaand aan het opstarten of herhalen van een behandeling moet een volledige medische anamnese (met inbegrip van familiegeschiedenis) worden opgemaakt, de bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd aan de hand van de contra-indicaties (rubriek 4.3) en waarschuwingen (rubriek 4.4). De vrouwen moeten ook zorgvuldige instructies krijgen om de bijsluiter voor de patiënt zorgvuldig te lezen en het daarin gegeven advies te volgen. Na 3 maanden gebruik van een combinatie-OAC moeten ze terugkeren voor controle. Daarbij hoort het meten van de bloeddruk en moet ruimte zijn voor mogelijke vragen, controle op neveneffecten en klachten. De frequentie en aard van volgende periodieke onderzoeken moeten gebaseerd zijn op de klinische evaluatie en aangepast worden aan de individuele vrouw.



De vrouwen moeten de instructies krijgen dat combinatie-OAC's geen bescherming vormen tegen hiv-infecties (AIDS) en andere seksueel overdraagbare ziektes.

#### Verminderde contraceptieve doeltreffendheid

De contraceptieve doeltreffendheid van combinatie-OAC's kan verminderd worden door het weglaten van tabletten (zie rubriek 4.2: "Vergeten van tabletten") door braken of diarree (zie rubriek 4.2: "Na braken of diarree (gastro-intestinale stoornissen)") of bij gelijktijdig gebruik van andere geneeskundige producten (zie rubriek 4.5: "Interacties").

Kruidenbereidingen met Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) mogen niet gebruikt worden tijdens de behandeling met Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg, vanwege het risico op verlaagde plasmaconcentraties en verminderd klinisch effect van Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg (zie rubriek 4.5 "Interacties").

#### Verminderde cycluscontrole

Onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloedingen) kunnen zich voordoen met alle combinatie-OAC's, vooral tijdens de eerste paar cycli. Verder onderzoek is daarom meestal pas relevant na de eerste 3 cycli.

Indien het onregelmatig bloedverlies langer aanhoudt of zich pas voordoet na eerdere regelmatige cycli moet men een niet-hormonale oorzaak overwegen en zijn de gepaste diagnostische maatregelen aangewezen om een gynaecologische afwijking of zwangerschap uit te sluiten. Dat kan een curettage zijn.

Soms vindt er geen onttrekkingsbloeding plaats tijdens de tabletvrije periode. Indien de combinatie-OAC tabletten correct werden ingenomen (rubriek 4.2) dan is zwangerschap onwaarschijnlijk. Indien de tabletten echter niet correct werden ingenomen tijdens de periode voorafgaand aan de eerste uitblijvende onttrekkingsbloeding of twee maal indien er zich geen onttrekkingsbloeding heeft voorgedaan, moet zwangerschap uitgesloten worden alvorens het combinatie-OAC verder wordt gebruikt.

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

Opmerking: Om mogelijke interacties vast te stellen moet de voorschrijfinformatie van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen worden geraadpleegd

- Effecten van andere geneesmiddelen op Ethinylestradiol 0,035 mg / Cyproteronacetaat 2 mg

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren, wat kan resulteren in een verhoogde klaring van geslachtshormonen en wat tot doorbraakbloedingen en/of falen van het anticonceptivum kan leiden.

#### *Behandeling*

Enzyminductie kan al worden waargenomen na een paar dagen van de behandeling. Gewoonlijk wordt binnen enkele weken een maximale enzyminductie waargenomen. Nadat geneesmiddeltherapie is gestopt kan de enzyminductie nog ongeveer 4 weken aanhouden.

#### *Kortdurende behandeling*

Vrouwen die met enzyminducerende geneesmiddelen worden behandeld moeten naast Ethinylestradiol 0,035 mg / Cyproteronacetaat 2 mg tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode gebruiken. De barrièremethode moet gedurende de volledige tijd van de behandeling met dit geneesmiddel en gedurende 28 dagen na het staken hiervan worden gebruikt.

Als de behandeling met het geneesmiddel langer doorloopt dan het laatste tablet in de blisterverpakking, dan moet meteen met de volgende blisterverpakking worden begonnen.

#### *Behandeling op lange termijn*

Aan vrouwen die langdurig met leverenzyminducerende werkzame stoffen worden behandeld wordt het gebruik van een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aanbevolen.

In de literatuur zijn de volgende interacties gemeld:

*Stoffen die de klaring van Ethinylestradiol 0,035 mg / Cyproteronacetaat 2 mg verhogen (verminderde werkzaamheid van Ethinylestradiol 0,035 mg / Cyproteronacetaat 2 mg via enzyminductie), bv.:*

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

*Stoffen met een variabel effect op de klaring van Ethinylestradiol 0,035 mg / Cyproteronacetaat 2 mg:*

Na gelijktijdige toediening met Ethinylestradiol 0,035 mg / Cyproteronacetaat 2 mg kunnen vele combinaties van hiv-proteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptaseremmers, met inbegrip van combinaties met HCV-remmers, de plasmawaarden van oestrogeen of progesteron verhogen of verlagen. Het netto-effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom is het voor het identificeren van mogelijke interacties en eventuele hieraan gerelateerde aanbevelingen noodzakelijk dat de voorschrijfinformatie van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen tegen hiv/hcv wordt geraadpleegd. Bij twijfel moet een vrouw die met een proteaseremmer of met een non-nucleoside reverse transcriptaseremmer wordt behandeld aanvullend een barrièremethode gebruiken.

*Stoffen die de klaring van Ethinylestradiol 0,035 mg / Cyproteronacetaat 2 mg verlagen (enzymremmers):*

De klinische relevantie van de potentiële interacties met enzymremmers is op dit moment nog niet bekend.

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

Er is aangetoond dat etoricoxibdoseringen van 60 tot 120 mg/dag de plasmaconcentraties van ethinylestradiol met een factor van respectievelijk 1,4 tot 1,6 verhoogt wanneer het gelijktijdig wordt ingenomen met een combinatie van oestrogeen/progestageen die 0,035 mg ethinylestradiol bevat.

- De effecten van Ethinylestradiol 0,035 mg / Cyproteronacetaat 2 mg op andere geneesmiddelen

Gecombineerde orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Dienovereenkomstig kunnen plasma- en weefselconcentraties toenemen (bv. ciclosporine) of afnemen (bv. lamotrigine).

Uit klinische gegevens blijkt dat Ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt, wat leidt tot een zwakke (bv. theofylline) of matige (bv. tizanidine) stijging van hun plasmaconcentratie.

#### Farmacodynamische interacties

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

Daarom moeten gebruiksters van Ethinylestradiol 0,035 mg / Cyproteronacetaat 2 mg op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met dit combinatiemiddel wordt gestart. Ethinylestradiol 0,035 mg / Cyproteronacetaat 2 mg kan 2 weken na afloop van de behandeling met het combinatiemiddel worden hervat.

#### Laboratoriumtests

Het gebruik van contraceptieve steroïden kan de resultaten beïnvloeden van bepaalde laboratoriumtests zoals parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, serumproteïnen, zoals corticosteroïde-bindende globuline, lipiden en fracties van lipoproteïnen en parameters van het koolhydraatmetabolisme, de bloedcoagulatie en fibrinolyse. Meestal blijven de veranderingen binnen het normale bereik.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg mag **niet** tijdens zwangerschap en borstvoeding gebruikt worden.

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

Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

#### 4.8 Bijwerkingen

Er is een verhoogde kans op het optreden van trombo-embolie voor alle vrouwen die Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg gebruiken (zie rubriek 4.4).

##### Ernstige bijwerkingen

Zie rubriek 4.4.

##### Andere bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld bij gebruikers van gecombineerde orale contraceptiva, met inbegrip van ethinylestradiol 0,035 mg / cyproteronacetaat 2 mg. (Merk op: ethinylestradiol 0,035 mg / cyproteronacetaat 2 mg mag niet louter als orale contraceptie gebruikt worden.)

Systeem/orgaanklasse	FREQUENTIE BIJWERKINGEN			
	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Zelden ≥1/10.000, <1/1.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Onderzoeken</b>	Gewichtstoename		Gewichtsverlies	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Migraine		
<b>Oogaandoeningen</b>			Intolerantie contactlenzen	
<b>Maagdarmstelsel- aandoeningen</b>	Misselijkheid, Buikpijn	Braken Diarree		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Uitslag urticaria	Erythema nodosum Erythema multiforme	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Vasthouden van vocht		
<b>Immuunsysteem- aandoeningen</b>			Overgevoeligheid	

<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Pijn in de borst, gevoelige borsten	Grotere borsten	Vaginale uitscheiding Afscheiding uit de tepel	
<b>Psychische stoornissen</b>	Depressieve stemming	Verlaagd libido	Verhoogd libido	
<b>Bloedvataandoeningen</b>			Trombo-embolie	Verhoogde bloeddruk

De volgende ernstigste bijwerkingen zijn gemeld bij vrouwen die ethinylestradiol 0,035 mg/cyproteronacetaat 2 mg gebruikten en deze worden besproken in rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik':

- Veneuze trombo-embolische aandoeningen
- Arteriële trombo-embolische aandoeningen

De volgende ernstige bijwerkingen zijn ook gerapporteerd bij vrouwen die een oraal combinatie-anticonceptivum gebruikten; deze worden besproken in rubriek 4.4. 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik':

- Hypertensie
- Levertumoren
- De ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, porfyrie, systemische lupus erythematodes disseminatus, herpes gestationis (pemfigoïd), sydenhamchorea, hemolytisch-uremisch syndroom, cholestatische geelzucht
- Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen symptomen van angio-oedeem opwekken of verergeren.

De frequentie van de diagnose borstkanker is licht toegenomen bij gebruikers van een gecombineerd oraal anticonceptivum en ethinylestradiol 0,035 mg / cyproteronacetaat 2 mg. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar gaat het om een klein aantal extra gevallen in vergelijking met het risico op borstkanker gedurende het gehele leven. Een causale relatie met gecombineerde orale anticonceptiva of met ethinylestradiol 0,035 mg / cyproteronacetaat 2 mg is niet vastgesteld. Zie voor meer informatie de rubrieken 4.3 en 4.4.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Er werden geen ernstige schadelijke effecten gemeld na overdosis.

Een overdosis kan misselijkheid, braken en bij jonge vrouwen een lichte onttrekkingsbloeding veroorzaken.

Er bestaat geen specifiek antigif, de verdere behandeling moet symptomatisch verlopen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Anti-androgenen en oestrogenen, ATC-code: G03HB01.

Total Pearl Index (falen methode + falen patiënt): 0,12 (bovenste, dubbelzijdige 95%-betrouwbaarheids grens: 0,44).

Cyproteronacetaat blokkeert androgeenreceptoren en vermindert zo de invloed van androgenen op androgeen-afhankelijke organen.

Afgezien van dit anti-androgeen effect vertoont cyproteronacetaat ook een sterk progestageen en antigonadotropisch effect.

Het gebruik van cyproteronacetaat maakt het mogelijk om de effecten van virilisatie bij vrouwen te verminderen of te verwijderen, of de herkomst nu een verhoogd antrogeenniveau is of een verhoogde perifere gevoeligheid voor androgenen.

Tijdens het gebruik van Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg wordt de verhoogde talgsecretie, verantwoordelijk voor acne en seborroe, aanzienlijk verminderd. Dat leidt tot het verdwijnen van acne en het voorkomen van nieuwe vorming ervan, meestal na 3-4 maanden therapie. Seborroe werd meestal eerder al genezen. Ook de haaruitval die vaak gepaard gaat met seborroe zal verminderen. De behandeling van hirsutisme is meestal pas na enkele maanden effectief.

De combinatie van cyproteronacetaat met ethinylestradiol, Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg werkt als een oraal contraceptivum met een goed gecontroleerde cyclus bij correct gebruik. Het contraceptieve effect is het gevolg van de combinatie van centrale en perifere mechanismen. Het belangrijkste is de remming van de eisprong en de veranderingen in het baarmoederhalsslijmvlies. Bovendien dragen morfologische en enzymatische veranderingen in het endometrium bij tot het voorkomen van zwangerschap.

### 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  $\geq 3$  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)	HR <sub>gecorrigeerd</sub> (95%-BI) <sup>a</sup>
Lichte mate van blootstelling (<3 g)	4,5/100.000	Ref.
Blootgesteld aan $\geq 3$ 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]

<sup>a</sup> 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 ruim dosisbereik. De inname van Ethinylestradiol 0,035 mg/Cyproteronacetaat 2 mg veroorzaakt een maximaal serumniveau van 15 ng cyproteronacetaat/ml na 1,6 uur. Daarna dalen de serumgehalten van het middel in twee fasen, gekenmerkt door een halveringstijd van 0,8 uur en 2,3 dagen. De totale klaring van cyproteronacetaat uit serum werd bepaald op 3,6 ml/min/kg. Cyproteronacetaat wordt op verschillende manieren gemetaboliseerd, met inbegrip van hydroxylatie en conjugatie. Het voornaamste metaboliet in het menselijk plasma is de 15 $\beta$ -hydroxy-derivaat.

Bepaalde dosisdelen worden onveranderd uitgescheiden met de galvloeistof. Het merendeel van de dosis wordt uitgescheiden in de vorm van metabolieten in een urine-tot-gal ratio van 3:7. De excretie via nieren en gal gaat gepaard met een halveringstijd van 1,9 dagen. Metabolieten uit het plasma werden aan een gelijkaardige snelheid verwijderd (halveringstijd van 1,7 dagen).

Cyproteronacetaat wordt nagenoeg uitsluitend gebonden aan plasma-albumine. Ongeveer 3,5 - 4,0% van de totale gehalten zijn ongebonden aanwezig. Omdat het proteïnebinden niet specifiek is, hebben de veranderingen in het gehalte geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) geen invloed op de farmacokinetica van cyproteronacetaat.

Gezien de lange halveringstijd uit plasma (serum) en de dagelijkse inname accumuleert cyproteronacetaat tijdens een behandelingscyclus. De gemiddelde maximale serumgehalten stegen van 15 ng/ml (dag 1) naar 21 ng/ml en 24 ng/ml op het einde van respectievelijk behandelingscyclus 1 en 3. Het oppervlakte onder het concentratie-versus-tijdprofiel steeg 2,2 keer (einde cyclus 1) en 2,4 keer (Einde cyclus 3). Een stabiele toestand werd na ongeveer 10 dagen bereikt. Gedurende langdurige behandeling accumuleert cyproteronacetaat met een factor van 2 naarmate de behandelingscycli elkaar opvolgen.

De absolute biologische beschikbaarheid van cyproteronacetaat is nagenoeg volledig (88% van de dosis). De relatieve biologische beschikbaarheid van cyproteronacetaat uit ethinylestradiol 0,035 mg / cyproteronacetaat 2 mg was 109% in vergelijking met een waterige microkristallijne suspensie.

#### *Ethinylestradiol:*

Oraal toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Na inname van ethinylestradiol 0,035 mg / cyproteronacetaat 2 mg worden de maximale serumgehalten van ongeveer 80pg/ml ethinylestradiol bereikt na 1,7 uur. Daarna dalen de plasmagehalten ethinylestradiol in twee fasen, gekenmerkt door een halveringstijd van 1-2 uur en ongeveer 20 uur. Omwille van analytische redenen kunnen deze parameters enkel voor hogere doseringen berekend worden.

Voor ethinylestradiol werden een zichtbaar distributievolume van ongeveer 5 l/kg en een metabolische klaringssnelheid uit het plasma van ongeveer 5 ml/min/kg bepaald.

Ethinylestradiol wordt in hoge mate maar niet specifiek gebonden aan serumalbumine. 2% van het gehalte is ongebonden. Tijdens absorptie en de eerste doorgang door de lever wordt ethinylestradiol gemetaboliseerd wat leidt tot een verminderde absolute en variabele orale biologische beschikbaarheid. Er wordt geen onveranderd geneesmiddel uitgescheiden. Metabolieten van ethinylestradiol worden uitgescheiden aan een urine-tot-gal ratio van 4: 6 met een halfwaardetijd van ongeveer 1 dag.

In overeenstemming met de halfwaardetijd van de terminale beschikbaarheidsfase uit plasma en de dagelijkse inname worden stabiele plasmagehalten bereikt na 3-4 dagen en zijn ze 30-40% hoger in vergelijking met een eenmalige dosis. De relatieve biologische beschikbaarheid (referentie: waterige microkristallijne suspensie) van ethinylestradiol uit ethinylestradiol 0,035 mg / cyproteronacetaat 2 mg was 85%.

Ethinylestradiol induceert de leversynthese van geslachtshormoonbindende globuline (SHBG) en corticosteroïde bindende globuline (CBG) tijdens continu gebruik. De omvang van de inductie van SHBG hangt echter af van de chemische structuur en de dosis van het gelijktijdig toegediende progestine. Tijdens de behandeling met ethinylestradiol 0,035 mg / cyproteronacetaat 2 mg stegen de concentraties SHBG in het serum van ongeveer 100 nmol/l naar 300 nmol/l en de serumconcentraties CBG werden verhoogd van ongeveer 50 µg/ml naar 95 µg/ml.

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

#### Ethinylestradiol

Het toxiciteitsprofiel van ethinylestradiol is welbekend. Voor de voorschrijver zijn er geen relevante gegevens uit het preklinisch onderzoek die veiligheidsinformatie opleveren, behalve de gegevens die al opgenomen zijn in andere rubrieken van de productinformatie.

#### Cyproteronacetaat

Erkende eerstelijnstesten op genotoxiciteit, uitgevoerd met cyproteronacetaat, vertoonden meestal negatieve resultaten. Andere tests wezen echter uit dat cyproteronacetaat DNA-adducten kan produceren (en de activiteit van DNA-herstel kan verhogen) in levercellen van ratten en apen evenals bij pas geïsoleerde humane hepatocyten. Deze vorming van DNA-adducten werd aangetroffen bij blootstellingen die naar verwachting voorkomen bij de aanbevolen doseringen voor cyproteronacetaat. Een in vivo consequentie van behandeling met cyproteronacetaat bij ratten was de verhoogde incidentie van focale, mogelijk preneoplastische leverschade waarbij de cellulaire enzymen bij vrouwelijke ratten veranderd waren. De klinische significantie van deze bevindingen is momenteel onzeker. Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen dat de incidentie van levertumoren bij de mens verhoogd is.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Kern van het tablet:**

Lactosemonohydraat  
Maiszetmeel  
Povidon K25 (E1201)  
Magnesiumstearaat (E470B)  
Talk (E553B)

#### **Coating:**

Sucrose  
Calciumcarbonaat (E170)  
Macrogol 6.000  
Talk (E553B)  
Titaniumdioxide (E171)  
Povidon K90 (E1201)  
Glycerol 85% (E422)  
Montanglycol was (E912).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

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

Primaire verpakking  
Memo-blisterverpakkingen gemaakt van PVC/aluminiumfolie.

Grootte van de verpakking  
Dozen met 1x21, 3x21 of 6x21 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten

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

Stragen Nordic A/S  
Helsingørsgade 8C  
3400 Hillerød  
Denemarken

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

RVG 29728

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 2004  
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 8 december 2010

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

Laatste volledige herziening: 6 oktober 2013,  
Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1: 6 augustus 2020