

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daphne 2 mg – 0,035 mg omhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect: elke omhulde tablet bevat 68,80 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van matige 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 Daphne alleen worden gebruikt nadat lokale therapie of systemische antibioticabehandelingen heeft gefaald.

Omdat Daphne 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

#### Dosering

Begin van het gebruik: 1 omhulde tablet per dag gedurende 21 dagen, te beginnen op de 1<sup>ste</sup> dag van de cyclus (1<sup>ste</sup> dag van de bloeding = 1<sup>ste</sup> dag van de cyclus). Daarop aansluitend zeven innamevrije dagen tijdens dewelke een bloeding optreedt.

Verder gebruik: begin telkens na de innamepauze van 7 dagen. Met het innemen uit elke nieuwe verpakking wordt dus steeds op dezelfde dag van de week begonnen.

#### Onregelmatig innemen, braken of darmaandoeningen

Wanneer het innemen van een omhulde tablet Daphne op het gebruikelijke tijdstip vergeten werd, moet zij binnen de 12 uur ingenomen worden. Bij overschrijden van de gebruikelijke innametijd met meer dan 12 uur, evenals bij braken of diarree, moet de toediening uit de aangebroken verpakking voortgezet worden, teneinde in deze cyclus een vroegtijdige dervingsbloeding te vermijden. Tijdens deze periode worden aanvullende niet-hormonale anticonceptiemethoden aanbevolen (met uitzondering van de kalendermethode volgens Ogino-Knaus en de temperatuurmethode), ten einde een zwangerschap te vermijden, die zou verplichten de behandeling met DAPHNE te staken.

#### Uitblijven van de dervingsbloeding

Indien per uitzondering geen dervingsbloeding optreedt, moet alvorens het innemen verder te zetten een zwangerschap uitgesloten worden.

#### Tussentijdse bloedingen

Bij tussentijdse bloedingen moet met het innemen van Daphne beslist doorgedaan worden.

Wanneer doorbraakbloedingen niet ophouden of zich herhalen, is een grondig onderzoek met abrasio geïndiceerd ten einde een organische aandoening uit te sluiten. Hetzelfde geldt voor lichte tussentijdse bloedingen die verschillende cyclussen na elkaar met onregelmatige intervallen of voor het eerst na langdurig gebruik van Daphne optreden.

#### 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.

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

Preparaten op basis van oestrogeen/gestageen combinaties mogen niet gebruikt worden bij aanwezigheid van een van de hieronder vermelde toestanden. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens zijn gebruik, dan moet het product onmiddellijk gestaakt 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 “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 (anticardiolipinen-antilichamen, lupus anticoagulans).
- Anamnese van migraine met focale neurologische symptomen.
- Pancreatitis of een anamnese hiervan indien in associatie met ernstige hypertriglyceridemie.
- Aanwezigheid of anamnese van ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Aanwezigheid of anamnese van levertumoren (goedaardige of kwaadaardige).
- Menigeoom of voorgeschiedenis van meningeoom.
- Aanwezigheid of vermoeden van maligne aandoeningen die door geslachtssteroiden worden beïnvloed (bv. van de geslachtsorganen of de borsten).
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Aanwezigheid of vermoeden van zwangerschap.
- Lactatie.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Daphne 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).

Daphne is niet bestemd voor mannelijke patiënten.

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Daphne is samengesteld uit het progestageen cyproteronacetaat en het oestrogeen ethinylestradiol en moet gedurende 21 dagen per maandelijksse cyclus worden ingenomen. De samenstelling ervan is vergelijkbaar met die van een gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC).

De klinische en epidemiologische ervaring met oestrogeen/gestageen combinaties zoals Daphne is overwegend gebaseerd op gecombineerde orale anticonceptiva (COAC). De volgende waarschuwingen die betrekking hebben op het COAC-gebruik, gelden daarom ook voor Daphne.

### **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).

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

### **Circulatiestoornissen**

- Het gebruik van Daphne brengt een verhoogd risico van 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 Daphne 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 Daphne 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 de groep gebruiksters van Daphne 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 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 als zij Daphne willen gebruiken);
  - bij een positieve familiegeschiedenis (d.w.z. ooit opgetreden veneuze 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 Daphne 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 Daphne willen gebruiken);
    - bij dyslipoproteïnemie;
    - bij obesitas (body mass index hoger dan 30 kg/m<sup>2</sup>);
    - bij hypertensie;
    - bij migraine;
    - bij hartklepaandoeningen;
    - bij atriumfibrilleren;
    - bij een positieve familieanamnese (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 rubriek 4.6).
  - Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van Daphne (die prodromaal kan zijn voor een cerebrovasculair accident) kan een reden zijn om onmiddellijk met Daphne te stoppen.

Vrouwen die Daphne 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 Daphne te worden gestaakt. Er dient effectieve contraceptie te worden ingesteld vanwege de teratogeniciteit van antistollingstherapie (coumarines).

### **Tumoren**

De belangrijkste risicofactor voor cervix carcinoom is persisterende HPV-infectie. Sommige epidemiologische studies hebben er op gewezen dat langdurig gebruik van COAC verder kan bijdragen tot dit verhoogd risico, maar er blijft een discussie over de mate waarin deze bevinding toe te schrijven is aan versturende effecten, bv. Cervicale screening en seksueel gedrag waaronder het gebruik van barrière anticonceptiva.

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft gerapporteerd dat er een licht verhoogd relatief risico (RR=1,24) is om borstkanker te diagnosticeren bij vrouwen die een COAC gebruiken. Het verhoogd risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het beëindigen van het COAC-gebruik. Omdat borstkanker zeldzaam is bij vrouwen onder de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een COAC thans gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben, klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Deze studies verschaffen geen bewijs voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatruon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij COAC gebruiksters, van de biologische effecten van COAC, of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een COAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kankers gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een COAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van COAC goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamer gevallen kwaadaardige levertumoren. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominal bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiële diagnose worden opgenomen als bij vrouwen die COAC gebruiken hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding optreden.

#### *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 Daphne, uit voorzorg worden gestopt.

#### **Andere situaties**

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familieanamnese daarvan, kan een verhoogd risico voor pancreatitis bestaan als zij COAC gebruiken.

Hoewel bij veel vrouwen die COAC of Daphne gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk gerapporteerd werden, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Wanneer echter een aanhoudende klinisch significante hypertensie tijdens het gebruik van een COAC tot ontwikkeling komt, dan is het voorzichtig dat de arts het COAC stopt en de hypertensie behandelt. Voor zover het gepast wordt geacht, kan het COAC hernomen worden indien door een antihypertensieve behandeling normale bloeddrukwaarden kunnen bereikt worden.

De volgende aandoeningen zijn zowel tijdens de zwangerschap als tijdens COAC gebruik gerapporteerd, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van COAC: aan cholestase gerelateerde geelzucht en/of pruritus; vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematoses; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies. Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem uitlokken of verergeren. Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het COAC gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Opnieuw optreden van cholestatische geelzucht nadat deze eerst is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtssteroiden, maakt het beëindigen van het COAC gebruik noodzakelijk.

Hoewel COAC een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt bij diabetespatiënten die lage dosis COAC (die < 0,05 mg ethinylestradiol bevatten) gebruiken. Diabeticae dienen echter zorgvuldig opgevolgd tijdens innemen van COAC.

De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa werden in verband gebracht met COAC gebruik. Chloasma kan occasioneel optreden, vooral bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze een COAC gebruiken.

Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

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.

**Medisch onderzoek en controle**

Vooraleer met Daphne wordt begonnen of vooraleer het gebruik wordt hervat, moet een volledige anamnese en een lichamelijk onderzoek plaatsvinden, op geleide van de contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen, en het dient regelmatig te worden herhaald. Periodiek medisch onderzoek is ook van belang omdat contra-indicaties (b.v. een transient ischaemic attack, enz.) of risicofactoren (b.v. een positieve familieanamnese van veneuze of arteriële trombose) zich voor de eerste keer tijdens het gebruik van Daphne kunnen voordoen. De frequentie en de aard van de onderzoeken moeten afgestemd zijn op de gevestigde praktijkrichtlijnen en aangepast aan de individuele vrouw maar in het algemeen moet special aandacht worden gegeven aan bloeddruk, mammae, buik- en bekkenorganen inclusief cervixcytologie.

Men moet de vrouwen erop wijzen dat preparaten zoals Daphne niet beschermen tegen HIV infecties (AIDS) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

**Verminderde betrouwbaarheid**

Het anticonceptief effect van Daphne kan verminderd zijn in het geval van bv. vergeten tabletten, gastro-intestinale aandoeningen (zie rubriek 4.2), of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

**Verminderde cycluscontrole**

Met oestrogeen/gestageen combinaties kan onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Daarom is een beoordeling van elk onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Als het onregelmatig bloedverlies aanhoudt of pas optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet rekening gehouden worden met niet-hormonale oorzaken en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan curettage betekenen.

Bij sommige vrouwen kan het gebeuren dat er geen dervingsbloeding optreedt tijdens het tabletvrije interval. Als Daphne volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 werd ingenomen, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als Daphne echter niet volgens deze aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven dervingsbloeding of als er twee dervingsbloedingen uitblijven, moet zwangerschap worden uitgesloten alvorens het gebruik van Daphne voor te zetten.

**Daphne bevat lactose**

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Interacties tussen oestrogeen/gestageen-combinaties zoals Daphne en andere geneesmiddelen kunnen leiden tot doorbraakbloedingen en / of falen van de anticonceptie. In de literatuur werden de volgende interacties gerapporteerd:

- *Levermetabolisme*: interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die de microsomale enzymen induceren, wat tot een toename van de klaring van geslachtshormonen kan leiden (bv. fenytoïne, barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine, en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en producten die sint-janskruid bevatten).

Ook van inhibitoren van HIV protease (bv. ritonavir) en van niet nucleoside reverse transcriptase (bv. nevirapine) en hun combinaties werd gemeld dat zij het levermetabolisme potentieel aantasten.

Vrouwen onder behandeling met één van deze geneesmiddelen moeten tijdelijk een barrièremethode gebruiken als aanvulling op Daphne, of voor een andere anticonceptiemethode kiezen. Met geneesmiddelen die de microsomale enzymen induceren, moet de barrièremethode toegepast worden tijdens de duur van concomiterende geneesmiddeltoediening en nog 28 dagen nadat deze is stopgezet.

Oestrogeen/gestageen-combinaties zoals Daphne kunnen het metabolisme van bepaalde andere geneesmiddelen beïnvloeden. Bijgevolg kunnen de concentraties in plasma en weefsels ofwel toenemen (bv. cyclosporine) ofwel afnemen (bv. lamotrigine).

Nota: de medische informatie van de concomiterende medicaties moet geraadpleegd worden teneinde mogelijke interacties vast te stellen.

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

#### **Laboratoriumbepalingen**

Het gebruik van oestrogeen/gestageen-combinaties zoals Daphne kan een invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratoriumbepalingen, o.a. biochemische parameters van de lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmawaarden van (drager)eiwitten, b.v. corticosteroidbindend globuline en lipiden/lipoproteïne fracties, parameters van koolhydraatmetabolisme, en parameters van bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaal laboratoriumbereik.

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

##### *Zwangerschap*

Voor het begin van het innemen moet een zwangerschap worden uitgesloten.

Onderzoekingen bij dieren hebben getoond dat cyproterone acetaat bij mannelijke foetussen tot feminisatieverschijnselen kan leiden. Of deze bevindingen bij de mens kunnen overgedragen worden is niet bekend. Bij innemen van Daphne tijdens de differentiatiefase van de hormoongevoelige geslachtsorganen (ongeveer 45 tot 90 dagen na de conceptie) moet evenwel de mogelijkheid van een feminisatie van mannelijke foetussen in aanmerking genomen worden. Wegens deze reden is het innemen van Daphne tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.

Bij vermoeden op zwangerschap moet de behandeling onmiddellijk gestopt worden. Het innemen mag pas voortgezet worden wanneer zwangerschap werd uitgesloten.

##### *Borstvoeding*

Cyproterone acetaat gaat voor een gering deel in de moedermelk over. Nadelige werkingen voor mannelijke zuigelingen zijn weliswaar uiterst onwaarschijnlijk maar kunnen niet met zekerheid worden uitgesloten. Om deze reden is het innemen van Daphne tijdens de lactatie gecontra-indiceerd.

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

Niet van toepassing.

#### 4.8. Bijwerkingen

De meest ernstige ongewenste effecten die geassocieerd zijn met het gebruik van COAC worden vermeld in rubriek 4.4. Er is een verhoogde kans op het optreden van trombo-embolie voor alle vrouwen die Daphne gebruiken (zie rubriek 4.4). Andere nevenwerkingen die bij gebruiksters van Daphne werden gerapporteerd, maar waarvoor het verband noch bevestigd noch weerlegd werd, zijn\*:

<b>Systeem / orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b> (≥ 1/100)	<b>Soms</b> (≥ 1/1000 en < 1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10000 en < 1/1000)	<b>Niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloedvataandoeningen			trombo-embolie	verhoging van de bloeddruk
Oogaandoeningen			intolerantie voor contactlenzen	
Maagdarmsstelselaandoeningen	nausea, abdominale pijn	braken, diarree		
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid	verergering van de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Onderzoeken	gewichtstoename		gewichtsafname	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		vloeistofretentie		
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	migraine		
Psychische stoornissen	depressieve stemming, gemoedswijziging	verminderd libido	verhoogd libido	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	pijn in de borsten, gevoelige borsten	borsthypertrofie	verlies uit de vagina, verlies uit de tepels	
Huid- en onderhuidaandoeningen		rash, urticaria	erythema nodosum, erythema multiforme	

\*De tabel vermeldt de meest geschikte MedDRA term (versie 7.0) 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.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij vrouwen die Daphne gebruikten en worden besproken in rubriek 4.4:

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

#### 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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1060 Brussel Madou  
Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

### **4.9. Overdosering**

Vergiftigingsverschijnselen bij acute overdosering (opzettelijk of toevallig peroraal innemen van grote hoeveelheden van de inhoud van een verpakking) zijn op grond van het experimenteel farmacologisch-toxicologisch werkingsprofiel van het preparaat niet te verwachten. Mededelingen over vergiftigingsgevallen bij de mens ontbreken. Bijzondere therapeutische maatregelen kunnen derhalve ook niet aanbevolen worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: anti-androgene werkzame combinatie van geslachtshormonen.  
ATC-code: G03HB01 cyproterone en oestrogenen

Ten gevolge van competitieve inhibitie van de androgenen ter hoogte van de doelorganen door cyproterone acetaat treedt een progressieve verbetering in van de androgenisering, onafhankelijk van het feit of verhoogde androgeenwaarden dan wel een verhoogde perifere gevoeligheid oorzaak van de aandoening zijn. De afname van de androgeenconcentratie heeft een aanvullend therapie-effect. Verhoogde talgklierfunctie bij acne en seborrhee, evenals lichte vormen van androgenetische alopecie en pathologische beharing bij hirsutisme worden gunstig beïnvloed. Naast de beschreven anti-androgene werking heeft cyproterone acetaat ook een uitgesproken gestagene werking. De inname van cyproterone acetaat in combinatie met ethinylestradiol remt de ovariële functie, als gevolg van een onderdrukking van de hypofysaire gonadotropinesecretie.

Bovendien biedt het endometrium ingevolge de morfologische en enzymatische veranderingen, uiterst ongunstige voorwaarden voor een nidatie. Verder wordt de opstijging van de spermatozoïden bemoeilijkt door veranderingen van het cervixsecret. Wanneer ingenomen volgens voorschrift resulteert de combinatie van cyproterone acetaat en van ethinylestradiol in een contraceptieve werking. Tijdens de therapievrije periode treedt een dervingsbloeding op.

#### **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)	HRgecorrigeerd (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

### Absorptie

Beide actieve bestanddelen worden na toedienen per os volledig geresorbeerd. Maximale plasmaspiegels zijn te verwachten in de periode tussen 30 minuten tot 3 uur.

### Distributie

Het postmaximale concentratieverloop is gekenmerkt door een afname in twee fasen met halfwaardetijden van ongeveer 1 uur en 2 tot 3 dagen voor cyproterone acetaat en 1 tot 2 uur en ongeveer 1 dag voor ethinylestradiol.

Gezien de plasmahalfwaardetijd van cyproterone acetaat ten opzichte van andere gestagenen ongeveer dubbel zo lang is, wordt bij dagelijks herhaalde inname een stabiele spiegel aan actief bestanddeel bereikt die niet al te sterk door de eenmalige dosis wordt beïnvloed.

### Eliminatie

De twee steroïden worden hoofdzakelijk uitgescheiden als metabolieten: cyproterone acetaat langs de nieren (30%) en de lever (70%) met een halfwaardetijd van 2 dagen, ethinylestradiol voor 40% met de urine en voor 60% met de stoelgang, waarbij de halfwaardetijd 1 dag bedraagt.

Langs de moedermelk kunnen van het gestageen ongeveer 0,2% van de dosis van de moeder, en van het oestrogeen ongeveer 0,02% overgaan naar de zuigeling.

Na toedienen per os is cyproterone acetaat volledig biologisch beschikbaar, ethinylestradiol gemiddeld 40%.

## 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Erkende genotoxiciteitstesten uitgevoerd met cyproterone acetaat waren negatief. Uit andere testen uitgevoerd in hepatocyten van ratten en apen en in vers geïsoleerde menselijke levercellen bleek dat cyproterone acetaat DNA-adducten kan vormen (en een verhoogde activiteit van de herstelmechanismen van het DNA kan induceren).

De vorming van DNA-adducten treedt op bij doses die te vergelijken zijn met de aanbevolen dosering. Wel werd in vivo een toename van focale, mogelijk preneoplastische, leverbeschadiging gezien, met verandering in enzymactiviteit bij vrouwelijke ratten. De klinische implicaties van deze observaties blijven voorlopig nog onzeker. Klinische ervaring duidt momenteel niet op een grotere incidentie van levertumoren bij de mens.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1. Lijst van hulpstoffen

- Lactosemonohydraat
- Povidone

- Carboxymethylamylum natricum A
- Colloïdaal watervrij silica
- colloidal Aluminium oxide
- Magnesiumstearaat
- Opadry II OY-L-32901 geel
  - Lactosemonohydraat
  - HPMC 2910 / Hypromellose 15 cP (E 464)
  - titaandioxide (E171)
  - Macrogol / PEG 4000
  - geel ijzeroxide (E 172)
  - zwart ijzeroxide (E 172)
  - rood ijzeroxide (E 172)

## **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3. Houdbaarheid**

5 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

1x 21, 3x 21, 6x 21, 13x 21 omhulde tabletten in kalenderverpakking (PVC/Aluminium blisterverpakking).

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

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Ceres Pharma NV  
Kortrijksesteenweg 1091 bus B  
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE263751

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juni 2004

Datum van laatste verlenging: 28 juni 2009

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

Goedkeuringsdatum: 11/2022