

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Androcur 50 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Androcur 50 bevat 50 mg cyproteronacetaat.

Hulpstof met bekend effect: 103 mg lactose (als monohydraat) per tablet (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Androcur-tabletten zijn witte tot matig geelachtige tabletten waarop aan één zijde de letters "BV" gegraveerd zijn in een regelmatige zeshoek en voorzien van een breukstreep aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Indicaties bij de vrouw

Ernstige symptomen van androgenisatie, zoals

- zeer ernstig hirsutisme
- zware androgenetisch bepaalde alopecie, vaak gepaard met zware vormen van acné en/of seborroe.

Voor ernstige symptomen van androgenisatie is cyproteronacetaat 50 mg geïndiceerd wanneer er geen bevredigende resultaten zijn bereikt met producten die een lagere dosis cyproteronacetaat bevatten of met andere behandelingsopties.

Indicaties bij de man

- Driftremming bij pathologisch veranderde geslachtsdrift (seksuele afwijkingen);
- Antiandrogene therapie van voortgeschreden of niet operabel prostaatacarinoma.

Voor vermindering van de geslachtsdrift bij seksuele aberraties bij mannen kan cyproteronacetaat 50 mg worden gebruikt wanneer andere interventies ongeschikt worden geacht.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Innameschema

De tabletten kunnen ingenomen worden met wat water na de maaltijd.

Dosering bij de vrouw

- Vrouwen van geslachtsrijpe leeftijd

Zwangere vrouwen mogen Androcur niet innemen. Zwangerschap moet daarom vóór aanvang van de therapie worden uitgesloten.

Bij vrouwen van geslachtsrijpe leeftijd moet de behandeling worden gestart op de 1^{ste} dag van de cyclus (= 1^{ste} dag van de menstruatie). Uitsluitend vrouwen met amenorroe kunnen onmiddellijk beginnen met de behandeling. In dat geval moet de eerste dag van de behandeling worden beschouwd als de 1^{ste} dag van de cyclus en de volgende aanbevelingen moeten dan als normaal worden opgevolgd.

Twee Androcur 50 mg tabletten moeten dagelijks worden ingenomen van de 1^{ste} tot de 10^{de} dag van de cyclus (= 10 dagen). Daarnaast krijgen deze vrouwen een preparaat dat progestageen en oestrogeen bevat, bijv. van de 1^{ste} tot de 21^{ste} dag van de cyclus 1 tablet van de combinatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol per dag, voor de noodzakelijke contraceptieve bescherming en om de cyclus te stabiliseren.

Vrouwen die de cyclische gecombineerde therapie krijgen, dienen de tabletten op een bepaald tijdstip van de dag in te nemen.

Na 21 dagen volgt een tabletvrije periode van 7 dagen, waarin een onttrekkingsbloeding plaatsvindt. Precies 4 weken nadat met de eerste behandelingsserie werd begonnen, d.w.z. op dezelfde dag van de week, wordt begonnen met de volgende cyclische gecombineerde behandelingsserie, ongeacht of de menstruatie wel of niet is gestopt.

Na klinische verbetering kan de dagelijkse dosering van Androcur 50 mg gedurende de eerste 10 dagen van de gecombineerde behandeling met de combinatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol worden verlaagd tot 1 of ½ tablet. Misschien is een behandeling uitsluitend met de combinatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol voldoende.

Herevalueer het voordeel en het risico van de behandeling met Androcur 50 mg aan het begin van de menopauze. Het gebruik op lange termijn (jaren) van Androcur 50 mg moet worden vermeden (zie rubriek 4.4 Meningioma).

Uitblijven van de menstruatie

Als er geen menstruatie optreedt tijdens de tabletvrije periode, moet de behandeling worden onderbroken en moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat de inname van tabletten wordt hervat.

Vergeten tabletten

Vrouwen die de cyclische gecombineerde therapie krijgen, dienen de tabletten op een bepaald tijdstip van de dag in te nemen. Als er meer dan 12 uur zijn verstreken nadat zij normaal gesproken haar tablet met de combinatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol had moeten innemen, kan de contraceptieve bescherming in deze cyclus verminderd zijn. Let op de speciale opmerkingen (in het bijzonder over de contraceptieve betrouwbaarheid en de adviezen in het geval van vergeten tabletten) in de productinformatie over de combinatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol. Als er geen menstruatie optreedt na deze cyclus, dient een zwangerschap worden uitgesloten voordat de inname van tabletten wordt hervat.

Het vergeten/overslaan van Androcur tabletten kan het therapeutische effect verminderen en tot tussentijdse bloedingen leiden. De vergeten Androcur tablet dient te worden weggegooid (neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen) en de inname van tabletten moet worden op de normale tijd samen met de combinatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol.

□ Patiënten in de postmenopauze of met hysterectomie

Bij patiënten in de postmenopauze of met hysterectomie kan alleen Androcur worden toegediend. Afhankelijk van de ernst van de klachten dient de gemiddelde dosering 1 tot ½ tablet Androcur 50 mg eenmaal per dag te zijn gedurende 21 dagen, gevolgd door een tabletvrije periode van 7 dagen.

Dosering bij de man

Driftremming bij pathologisch veranderde geslachtsdrift (seksuele afwijkingen)

In het algemeen wordt de behandeling begonnen met 1 tablet Androcur 50 mg twee keer per dag. Het kan noodzakelijk zijn de dosering te verhogen tot 2 tabletten twee keer per dag of zelfs 2 tabletten drie keer per dag gedurende een korte periode.

De duur van de behandeling met cyproteronacetaat dient op individuele basis te worden bepaald.

Wanneer een bevredigend resultaat is bereikt, dient het therapeutische effect te worden gehandhaafd met de laagst mogelijke dosis. Redelijk vaak is ½ tablet twee keer per dag voldoende. Bij het bepalen van de onderhoudsdosering of als men stopt met de inname van het geneesmiddel, dient met de dosering niet abrupt, maar geleidelijk te verminderen.

Daarvoor dient de dagelijkse dosering te worden verlaagd met 1 tablet, of beter met ½ tablet, met intervallen van diverse weken.

Om het therapeutische effect te stabiliseren, is het noodzakelijk Androcur in te nemen tijdens een langdurige periode, indien mogelijk gelijktijdig gecombineerd met psychotherapeutische maatregelen.

Antiandrogene therapie van voortgeschreden of niet operabel prostaatscarcinoom.

2 tabletten Androcur 50 mg twee tot drie keer per dag (= 200-300 mg).

De behandeling mag niet worden onderbroken en de dosering mag niet worden verlaagd nadat verbetering of remissies zijn opgetreden.

- Om de aanvankelijke verhoging van mannelijke sekshormonen te verminderen bij de combinatiebehandeling met GnRH-agonisten

Begin met 2 tabletten Androcur 50 mg twee keer per dag (= 200 mg) gedurende 5-7 dagen, gevolgd door 2 tabletten Androcur 50 mg twee keer per dag (= 200 mg) gedurende 3-4 weken in combinatie met een GnRH-agonist in de dosering zoals aangegeven door de houder van de vergunning (zie de bijsluiters van de GnRH-agonisten).

- Om heftige, plotselinge warmtesensaties (hot flushes) te behandelen bij patiënten die een combinatietherapie ondergaan met GnRH-analogen of bij wie een orchiectomie is verricht

1-3 tabletten Androcur 50 mg per dag (50-150 mg) met geleidelijke verhoging tot 2 tabletten drie keer per dag (300 mg), indien nodig.

□ Bijkomende informatie voor speciale populaties

Pediatrische patiënten

Voor het einde van de puberteit mag Androcur niet toegediend worden, gezien een ongunstige invloed op de lengtegroei en op het nog niet gestabiliseerde endocriene functiecomplex niet uitgesloten is.

Meisjes:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de noodzaak van een dosisaanpassing.

Jongens:

Androcur is niet geschikt voor het gebruik bij jongens en adolescenten onder de 18 jaar omdat de veiligheid en de efficiëntie niet aangetoond is binnen deze leeftijdsgroep.

Oudere patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar die erop wijzen dat er een dosis aanpassing noodzakelijk is bij oudere patiënten.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Androcur 50 mg is gecontra-indiceerd bij vrouwen en mannen met een verminderde leverfunctie (en dit zo lang als dat de waarden niet tot op hun normaal niveau teruggekeerd zijn).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Er zijn geen gegevens bekend die wijzen op het noodzakelijk aanpassen van de dosis bij patiënten met een verminderde nierwerking.

4.3 Contra-indicaties

Androcur 50 mg mag niet gebruikt worden bij patiënten met meningeom of bij patiënten die dit ooit hebben gehad.

Contra-indicaties bij vrouwen

- Zwangerschap
- Borstvoeding
- Leveraandoeningen
- DubinJohnson syndroom, Rotorsyndroom
- Voorgeschiedenis van geelzucht of persisterende pruritus tijdens een vroegere zwangerschap
- Voorgeschiedenis van zwangerschapsherpes
- Vroegere of bestaande levertumoren
- Slopende ziekten (bv. cachexie)
- Ernstige chronische depressie
- Vroegere of bestaande trombo-embolische processen
- Ernstige diabetes met vaatafwijkingen
- Sikkkelcelanemie
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Met betrekking tot de cyclische gecombineerde behandeling van ernstige symptomen van androgenisatie wordt ook verwezen naar de gegevens over contra-indicaties in de productinformatie voor de combinatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol, het preparaat dat naast Androcur wordt gebruikt.

Contra-indicaties bij mannen

Vermindering van de geslachtsdrift bij seksuele afwijkingen bij mannen

- Leveraandoeningen
- DubinJohnson syndroom, Rotorsyndroom
- Vroegere of bestaande levertumoren
- Slopende ziekten (cachexie)
- Ernstige chronische depressie
- Vroegere of bestaande trombo-embolische processen
- Ernstige diabetes met vaatafwijkingen
- Sikkkelcelanemie
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Anti-androgene behandeling van inoperabel prostaatcarcinoom

Leveraandoeningen

DubinJohnson syndroom, Rotorsyndroom

Vroegere of bestaande levertumoren (uitsluitend als deze niet worden veroorzaakt door metastases van prostaatcarcinoom)

Slopende ziekten (cachexie (met uitzondering van inoperabel prostaatcarcinoom))

Ernstige chronische depressie

Bestaande trombo-embolische processen

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij vrouwen moet voor het begin van de behandeling een grondig algemeen medisch en gynaecologisch onderzoek (met borstonderzoek en een cervixuitstrijkje voor cytologisch onderzoek) gebeuren. Bij geslachtsrijpe vrouwen moet zwangerschap uitgesloten worden.

Meningeoom:

Het optreden van meningeomen (enkelvoudige en meervoudige) is gemeld bij het gebruik van cyproteronacetaat, voornamelijk bij doses van 25 mg en hoger. Het risico op meningeoom neemt toe met toenemende cumulatieve doses van cyproteronacetaat (zie rubriek 5.1). Hoge cumulatieve doses kunnen worden bereikt na langdurig gebruik (meerdere jaren) of een kortere duur bij hoge dagelijkse doses. Patiënten moeten worden gecontroleerd op meningeomen in overeenstemming met de klinische praktijk. Als bij een patiënt die met Androcur wordt behandeld, een meningeoom wordt vastgesteld, moet de behandeling met Androcur en andere cyproteronacetaat-bevattende producten definitief worden gestopt (zie rubriek 4.3).

Er zijn aanwijzingen dat het risico op meningeoom kan afnemen na het stoppen van de behandeling met cyproteronacetaat.

Lever

Bij patiënten behandeld met Androcur werd directe levertoxiciteit met geelzucht, hepatitis en leverinsufficiëntie gemeld. Bij dosissen van 100 mg en meer werden ook gevallen gemeld waarvan de afloop fataal was. De meeste gevallen werden gerapporteerd bij patiënten behandeld voor prostaatkanker. De toxiciteit is dosisafhankelijk en ontwikkelt zich gewoonlijk enkele maanden nadat de behandeling is begonnen. Leverfunctietesten moeten worden uitgevoerd vóór het begin van de behandeling, op regelmatige tijdstippen gedurende de behandeling en zodra er symptomen of tekenen optreden die kunnen duiden op hepatotoxiciteit. Wanneer levertoxiciteit wordt vastgesteld moet de behandeling met Androcur worden gestaakt, tenzij de hepatotoxiciteit kan verklaard worden door andere mogelijke oorzaken, zoals metastase. In dit laatste geval mag de behandeling met Androcur enkel worden voortgezet wanneer de verwachte voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's voor de patiënt.

In bepaalde gevallen werden goedaardige en kwaadaardige leververanderingen gemeld tijdens de behandeling met Androcur die aanleiding kunnen geven tot levensgevaarlijke bloedingen in de buikholt. Wanneer sterke bovenbuikklachten, een leververgroting of tekens van een acute intra-abdominale bloeding optreden, dient bij de differentiële diagnostische overwegingen een levertumor betrokken te worden.

Trombo-embolische verschijnselen

Het voorkomen van trombo-embolische verschijnselen zijn gerapporteerd bij patiënten die Androcur gebruiken hoewel een direct verband met Androcur niet is aangetoond. Patiënten met een verleden van

arteriële of veneuze trombotische of trombo-embolische gebeurtenissen (vb. diepe veneuze trombose, longembolie, myocard infarct) of met een voorgeschiedenis van cerebrovasculair accidenten of met vergevorderde goedaardige hersentumoren vormen een verhoogd risico op trombo-embolische verschijnselen.

Diabetes

Een strikte medische opvolging is nodig bij patiënten die lijden aan diabetes. Bij diabetici moet de koolhydratenstofwisseling zorgvuldig worden opgevolgd omdat orale antidiabetica de insulinebehoefte kan wijzigen tijdens de behandeling met Androcur (zie rubriek 4.3).

Bijnierschorsfunctie

Tijdens de behandeling dient de bijnierschorsfunctie regelmatig gecontroleerd te worden (omdat preklinische gegevens wijzen op een mogelijke onderdrukking door het corticoïd-achtige effect van Androcur bij hoge dosis (zie rubriek 5.3).

Kortademigheid

De behandeling met een hoge dosering van Androcur kan aanleiding geven tot een gevoel van kortademigheid. Bij de differentiële diagnose moet in zulke gevallen het stimulerende effect van progesteron en synthetische progestagenen op de ademhaling omvatten, dat gepaard gaat met hypocapnie en een compensatoire respiratoire alkalose. In dit geval is geen specifieke behandeling vereist.

Lactose

Androcur 50 mg bevat 103 mg lactose (als lactose monohydraat) per tablet.

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

□ Bij vrouwen dient men te letten op het volgende:

Wanneer bij de combinatietherapie een lichte bloeding optreedt tijdens de 3 weken inname, moet de toediening niet onderbroken worden; bij een aanhoudende of herhaalde bloeding met onregelmatige intervallen, dient een gynaecologisch onderzoek te gebeuren om een organische ziekte uit te sluiten.

Bovendien moeten in verband met het noodzakelijk aanvullend toedienen van de combinatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol alle gegevens over die combinatie eveneens in acht genomen worden.

□ Bij mannen dient men te letten op het volgende:

Het effect van Androcur kan verminderen onder invloed van alcohol bij patiënten die behandeld worden om de seksuele drift te verminderen of met het oog op een behandeling van seksuele afwijkingen.

Bij patiënten met inoperabel prostaatacarcinoom die een voorgeschiedenis kennen van trombo-embolische aandoeningen of die aan sikkelcelanemie of aan een ernstige vorm van diabetes mellitus met vaatveranderingen lijden, moeten de voordelen zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's in ieder afzonderlijk geval vóórdat Androcur 50 mg wordt voorgeschreven.

Bloedarmoede

Bloedarmoede is gerapporteerd tijdens de behandeling met Androcur. Daartoe dient er tijdens de behandeling regelmatig een telling te gebeuren van de rode bloedcellen

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel klinische interactiestudies niet zijn uitgevoerd, omdat dit geneesmiddel door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, wordt verwacht dat ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir en andere sterke CYP3A4-remmers het metabolisme van cyproteronacetaat remmen. Anderzijds kunnen CYP3A4-inducers zoals bijv. rifampicine, fenytoïne en producten die Sint-Janskruid bevatten het gehalte aan cyproteronacetaat verlagen.

Uit in-vitro remmingstudies is gebleken dat een remming van de cytochroom P450-enzymen CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 en 2D6 mogelijk is bij hoge therapeutische doseringen van cyproteronacetaat van drie keer 100 mg per dag.

Het risico van met statine gepaard gaande myopathie of rhabdomyolyse kan worden verhoogd als deze HMGCoA-remmers (statines), die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP 3A4, worden toegediend samen met hoge therapeutische doseringen van cyproteronacetaat, omdat zij dezelfde metabolische weg volgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dierexperimenteel onderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Androcur is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Voor het begin van de behandeling, moet de zwangerschap worden uitgesloten.

Borstvoeding

Uit een studie met 6 vrouwen die elk één enkele dosis toegediend kregen van 50 mg cyproteronacetaat bleek dat 0,2% van de dosis uitgescheiden werd in de moedermelk. Daarom is Androcur gecontra-indiceerd gedurende het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Bij vrouwen wordt de ovulatie geremd tijdens de gecombineerde behandeling, zodat er sprake is van een toestand van onvruchtbaarheid (zie rubriek 4.8).

Bij mannen remt Androcur gedurende enkele weken de spermatogenese vanwege de antiandrogene en anti-gonadotrope werking. De spermatogenese herstelt geleidelijk binnen een aantal maanden na stopzetting van de therapie (zie rubriek 4.8).

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

Patiënten, die een hoog concentratievermogen nodig hebben bij hun werk (b.v. deelname aan het verkeer, bedienen van machines) moeten weten dat Androcur kan leiden tot vermoeidheid en initiatiefverlies en het concentratievermogen nadelig kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

De meest toepasselijke term uit de MedDRA-terminologie werd gebruikt om een bepaalde bijwerking te beschrijven. Synoniemen of verwante aandoeningen werden niet genoemd, maar dienen ook in overweging te worden genomen.

De meest ernstige bijwerkingen bij patiënten die Androcur 50 mg toegediend kregen waren levertoxiciteit, goedaardige en kwaadaardige levertumoren die kunnen leiden tot intra-abdominale bloedingen en trombo-embolische verschijnselen.

Het optreden van meningeomen (enkelvoudige en meervoudige) is gemeld bij het gebruik van cyproteronacetaat (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen bij de vrouw

De meest voorkomende gerapporteerde bijwerkingen bij patiënten die behandeld werden met Androcur 50 mg waren spotting, gewichtstoename en depressieve stemmingen.

De gerapporteerde bijwerkingen van Androcur 50 mg zijn opgenomen in de onderstaande tabel op basis van post-marketing gegevens. Er is te weinig opgebouwde ervaring om de frequentie te kunnen inschatten.

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven op volgorde van afnemende ernst.

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

- zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
- niet bekend (kan niet ingeschat worden op basis van de beschikbare gegevens)

Systeem orgaan klasse volgens MedDRA	Zelden	Frequentie niet bekend
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd		Goedaardige en kwaadaardige levertumoren* Goedaardige cerebrale meningeomen
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoelighedsreacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtstoename, gewichtsafname, verhoging bloedsuikerspiegel bij diabetici
Psychische stoornissen		Depressieve stemmingen, tijdelijke rusteloosheid, toegenomen libido, afgenomen libido
Zenuwstelsel-aandoeningen	Meningeoom	
Maagdarmstelselaandoeningen		Intra-abdominale bloedingen*
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Geïnhibeerde eisprong, borstspanning, spotting*
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen		Vermoeidheid
Lever- en galaandoeningen		Levertoxiciteit, geelzucht, hepatitis, leverinsufficiëntie
Bloedvataandoeningen		Trombo-embolische gebeurtenissen†
Ademhalingsstelsel-, borst- en mediastinumaandoeningen		Kortademigheid*

* :voor bijkomende informatie: zie rubriek 4.4.

†: een oorzakelijk verband met Androcur is niet vastgesteld

Bij vrouwen wordt de ovulatie geremd tijdens de gecombineerde behandeling, zodat er sprake is van een toestand van onvruchtbaarheid.

Wat betreft het noodzakelijk aanvullend gebruik van een combinatiepreparaat wordt gewezen op de speciale opmerkingen over bijwerkingen in de productinformatie van bv. de combinatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol.

Bijwerkingen bij de man:

De gerapporteerde bijwerkingen van Androcur 50 mg zijn opgenomen in de onderstaande tabel op basis van post-marketing gegevens.

- **Zeer vaak:** komt bij meer dan 1 patiënt op 10 voor
- **Vaak:** komen bij ten minste 1 op 100 patiënten voor maar minder dan bij 1 op 10.
- **Soms:** komen bij ten minste 1 op 1.000 patiënten voor maar minder dan bij 1 op 100
- **Zelden:** komen bij ten minste 1 op 10.000 patiënten voor maar minder dan bij 1 op 1.000
- **Zeer zelden:** komen bij minder 1 op 10.000 patiënten voor
- **Niet bekend:** de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Systeem orgaan klasse MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd					Goedaardige en kwaadaardige levertumoren *	Goedaardige cerebrale meningeomen *, **
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen						Anemie
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoelighedsreactie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Toename of afname gewicht				
Psychische stoornissen	Afname libido (mannen), erectiele dysfunctie (mannen)	Depressieve stemming Rusteloosheid (tijdelijk)				
Zenuwstelsel-aandoeningen				Meningeoom		
Bloedvat-aandoeningen						Tromboembolische aandoeningen *, **
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Kortademigheid				

Systeem orgaan klasse MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Maagdarmsel selaandoening en						Intra- abdominale bloedingen*
Lever- en galaandoening en		Lever- toxiciteit, inclusief geelzucht, hepatitis en lever- insufficiëntie				
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Uitslag			
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen						Osteoporose
Voort- plantings- stelsel- en borstaandoe- ningen	Reversibele remming van spermato- genese	Gynaeco- mastie				
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoer- nissen		Vermoeid- heid, heftige, plotselinge warmte- sensaties (hot flushes), zweeten				

* :voor bijkomende informatie: zie rubriek 4.4.

** : een oorzakelijk verband met Androcur is niet vastgesteld

Na behandeling met Androcur is de geslachtsdrift en potentie verlaagd alsook de gonadale functie geremd. Deze veranderingen zijn reversibel na staken van de behandeling.

Gedurende enkele weken remt Androcur de spermatogenese vanwege de antiandrogene en anti-gonadotrope werking. De spermatogenese herstelt geleidelijk binnen een aantal maanden na stopzetting van de therapie.

Behandeling met Androcur kan leiden tot gynaecomastie (soms in combinatie met gevoeligheid bij aanraking van de mamillae), dat zich echter herstelt als het preparaat niet meer wordt gebruikt.

Net zoals bij andere antiandrogene behandelingen kan bij mannelijke patiënten die langdurig antiandrogeen met Androcur worden behandeld, osteoporose ontstaan.

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:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B-1000 Brussel Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Acute toxiciteitsstudies na eenmalige toediening hebben aangetoond dat cyproteronacetaat, het actief bestanddeel van Androcur, als nagenoeg niet toxisch kan geklasseerd worden. Er is evenmin enig risico van acute intoxicatie te verwachten na eenmalig toevallig innemen van een veelvoud van de voor de behandeling nodige dosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiandrogenen, ATC-code: G03HA01

Androcur is een antiandrogeen werkzaam hormoonpreparaat.

Bij vrouwen worden androgeenafhankelijke aandoeningen zoals pathologische haargroei bij hirsutisme, androgene alopecia en verhoogde talgklierfunctie bij acne en seborroe gunstig beïnvloed door competitieve blokkade van androgenen in de doelorganen. De afname van de androgeenconcentratie die voortvloeit uit de anti-gonadotrope eigenschappen van cyproteronacetaat hebben een aanvullend therapeutisch effect.

Deze veranderingen zijn reversibel na staken van de behandeling.

Tijdens de gecombineerde behandeling met combinatie 2 mg cyproteronacetaat + 0,035 mg ethinylestradiol is de ovariumfunctie geremd.

Bij mannen die met Androcur worden behandeld, zijn de geslachtsdrift en potentie verlaagd en de gonadale functie geremd. Deze veranderingen zijn reversibel na staken van de behandeling. Cyproteronacetaat remt door competitieve blokkade het effect van androgenen in androgeenafhankelijke doelorganen; het beschermt bijvoorbeeld de prostaat tegen het effect van androgenen uit de geslachtsklieren en/of bijnierschors (adrenale cortex).

Cyproteronacetaat heeft een centraal remmend effect. Het anti-gonadotrope effect leidt tot een afname van de testosteron synthese in de testes en daardoor tot een afname van de serumconcentratie van testosteron.

Het anti-gonadotrope effect van cyproteronacetaat is ook merkbaar als de stof wordt gecombineerd met GnRH-agonisten. De aanvankelijke toename van testosteron die wordt veroorzaakt door deze stofgroep wordt verlaagd door cyproteronacetaat.

Een licht stijgende tendens van het prolactinegehalte is soms waargenomen bij hogere doseringen van cyproteronacetaat.

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

^a Gecorrigeerd op basis van leeftijd en oestrogeengebruik

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Cyproteronacetaat wordt na oraal toedienen volledig geresorbeerd en dit voor een ruim doseringsinterval.

De absolute biologische beschikbaarheid van cyproteronacetaat is nagenoeg volledig (88% van de dosis).

Distributie

De inname van 50 mg cyproteronacetaat geeft maximale serumspiegels van ongeveer 140 ng/ml na ongeveer 3 uur. Daarna dalen de serumspiegels van het geneesmiddel gedurende een tijdsinterval van typisch 24 tot 120 uur, met een eindhalfwaardetijd van 43,9 \pm 12,8 uur. De totale klaring van cyproteronacetaat uit het serum werd bepaald op 3,5 \pm 1,5 ml/min/kg.

Cyproteronacetaat is bijna uitsluitend gebonden aan plasma-albumine. Ongeveer 3,5 – 4% van de totale geneesmiddelenpiegels zijn niet gebonden. Door het niet-specifieke karakter van de

proteïnebinding, wordt de farmacokinetiek van cyproteronacetaat niet beïnvloed door veranderingen in SHBG (sex hormone binding globulin) spiegels.

Gezien de lange halfwaardetijd van de terminale dispositiefase uit het plasma (serum) en de dagelijkse dosis, kan een accumulatie van cyproteronacetaat in het serum met een factor 3 verwacht worden bij herhaalde dagelijkse toediening.

Biotransformatie

Cyproteronacetaat wordt op verschillende manieren gemetaboliseerd, zoals hydroxylaties en conjugaties. Het hoofdmoleculiet in het menselijk plasma is het 15- α -hydroxyderivaat. De metabolisatie van cyproteronacetaat in de eerste fase wordt gekatalyseerd door het cytochroom P450 enzyme CYP3A4.

Eliminatie

Een gedeelte van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden met de galvloeistof. Het grootste deel van de dosis wordt onder de vorm van moleculieten uitgescheiden in de urinaire/biliaire verhouding 3:7. Men heeft vastgesteld dat de renale en biliaire excretie plaatsvindt met een halfwaardetijd van 1,9 dagen. Moleculieten in plasma werden met een vergelijkbare snelheid (halfwaardetijd van 1,7 dagen) verwijderd.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Systemische toxiciteit

Bij dierexperimentele, systemische tolerantiestudies na herhaalde orale toedieningen, werden geen tekenen van systemische intolerantie waargenomen die het gebruik bij de mens, bij een dosis vereist voor de gegeven indicaties, zouden in de weg staan.

Er werden geen dierproeven uitgevoerd om een mogelijk sensibiliserend effect van cyproteronacetaat na te gaan.

Embryotoxiciteit / teratogenese

Onderzoeken van embryotoxische of teratogene effecten na een behandeling tijdens de organogenese en voor de ontwikkeling van de externe genitaliën, hebben geen effecten wijzend op een algemeen teratogeen effect aangetoond. De toediening van cyproteronacetaat bij hogere dosissen tijdens de hormoongevoelige differentiatiefase van de genitaliën (na ongeveer dag 45 van de zwangerschap) zou tot tekenen van feminisatie bij mannelijke foetussen kunnen leiden. Waarnemingen bij pasgeboren kinderen van het mannelijk geslacht die in utero blootgesteld werden aan cyproteronacetaat konden geen tekenen van feminisatie aantonen. Zwangerschap is echter een contra-indicatie van Androcur.

Genotoxiciteit en carcinogenese

Erkende eerstelijns genotoxiciteitstesten uitgevoerd met cyproteronacetaat waren negatief. Uit andere testen uitgevoerd in hepatocyten van ratten en apen en in vers geïsoleerde menselijke levercellen bleek echter dat cyproteronacetaat DNA-adducten kan vormen (en een verhoogde activiteit van de herstelmechanismen van het DNA kan induceren). Er konden geen DNA-adducten gevonden worden in hepatocyten van de hond.

Deze vorming van DNA-adducten deed zich voor bij blootstellingen waarvan men kan verwachten dat ze voorkomen bij de aanbevolen doseringen van cyproteronacetaat. De gevolgen van cyproteronacetaatbehandeling in vivo waren een toename van focale, mogelijk pre-neoplastische leverbeschadigingen, met verandering in cellulaire enzymen bij vrouwelijke ratten, en een verhoging van de mutatiefrequentie in transgene ratten met een bacterieel gen als doelwit voor mutatie.

Klinische ervaring en goed uitgevoerde epidemiologische studies kunnen tot op heden geen verhoogde

incidentie van levertumoren bij de mens onderschrijven. Evenmin konden onderzoeken naar de tumorigeniciteit van cyproteronacetaat bij knaagdieren enige indicatie van een specifiek tumorigeen vermogen aan het licht brengen.

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

Over het algemeen hebben de beschikbare toxicologische gegevens geen bezwaar gegeven voor het gebruik van Androcur bij de mens indien het gebruikt wordt in overeenstemming met de richtlijnen voor de gegeven indicaties en bij de aanbevolen doseringen.

Experimentele onderzoeken met hogere dosissen bij ratten en honden hebben aanleiding gegeven tot effecten gelijkend op een corticoïd-effect op de bijnieren, wat kan wijzen op vergelijkbare effecten bij de mens voor de hoogste gegeven dosis (300 mg/dag).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat, maïszetmeel, polyvidon, siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities
De uiterste gebruiksdatum is de laatste dag van de maand aangegeven op de verpakking na EXP.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Alu-blisterverpakkingen met 50 en 100 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsvormen in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Bayer SA – NV
Jan Mommaertslaan 14
B-1831 Diegem (Machelen)

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

BE092434

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 oktober 1974

Datum van laatste verlenging: 12 oktober 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2022