

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Androcur 50, tabletten 50 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Androcur 50 bevat per tablet 50 mg cyproteronacetaat.

Hulpstof met bekend effect: 105,5 mg lactose per tablet (Zie rubriek 4.4, Waarschuwingen van algemene aard (zowel ♂ als ♀)).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

De tabletten zijn wit en hebben aan de ene kant een breukgleuf en aan de andere kant de letters BV in een zeshoek. De tablet kan worden verdeeld in gelijke helften doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

♀ **Indicaties bij de vrouw (♀):**

- Ernstige symptomen van androgenisatie, bijvoorbeeld bij:
 - ernstig idiopathisch hirsutisme,
 - ernstige androgenetisch bepaalde alopecia, dikwijls gepaard gaande met ernstige vormen van acne en/of seborroe.

Voor bovenstaande indicaties is Androcur 50 alleen geïndiceerd wanneer er geen bevredigende resultaten zijn bereikt met producten die een lagere dosis cyproteronacetaat bevatten of met andere behandelingsopties.

♂ **Indicaties bij de man (♂):**

- Vermindering van de geslachtsdrift bij hyperseksualiteit en seksuele aberraties, wanneer andere interventies ongeschikt worden geacht.
- Palliatieve behandeling bij gemetastaseerd of lokaal doorgroeid inoperabel prostaatacarcinoom, wanneer behandeling met GnRH-analogen of chirurgisch ingrijpen niet effectief is gebleken, gecontraïndiceerd is of wanneer orale therapie de voorkeur heeft.
- Initieel ter vermindering van de “flare” veroorzaakt door aanvankelijke stijging van het serumtestosteron aan het begin van de GnRH-agonistenbehandeling.
- Ter behandeling van “hot flushes” optredend tijdens behandeling met GnRH-agonisten of na orchidectomie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Androcur 50 mag slechts onder medische controle worden gebruikt.

De tabletten moeten met wat vloeistof (bij voorkeur water) worden ingenomen **na** de maaltijd.

♀ **Dosering bij de vrouw:**

Zwangere vrouwen mogen geen Androcur 50 gebruiken. Bij vrouwen in de fertile leeftijd moet zwangerschap daarom vóór het begin van de therapie worden uitgesloten. Voor de noodzakelijke contraceptieve bescherming en teneinde een regelmatige menstruele cyclus te verkrijgen, dient tevens een oestrogeen-progestageen combinatiepreparaat (= OAC; oraal anti-conceptivum; "de pil") met een zo laag mogelijk gehalte ethinylestradiol, bijvoorbeeld 30 of 35 µg te worden ingenomen.

Vrouwen in de fertile leeftijd met een regelmatige menstruele cyclus

Bij vrouwen in de fertile leeftijd wordt, **nadat een zwangerschap is uitgesloten**, de behandeling begonnen op de 1^e dag van de cyclus (= 1^e dag van de menstruele bloeding).

- Vanaf de **1^e t/m de 10^e dag** van de cyclus (= gedurende 10 dagen) moeten dagelijks 2 tabletten Androcur 50 na de maaltijd worden ingenomen met wat vloeistof (water).
- Vanaf de **1^e t/m de 21^e dag** van de cyclus (= gedurende 21 dagen):
1 tablet van het OAC per dag.
Bij de gecombineerde inname treedt de bescherming tegen zwangerschap vanaf de eerste dag in.
- Tussen de **22^e en de 28^e dag** van de cyclus (= gedurende 7 dagen) volgt een inneempauze, waarin normaliter een onttrekkingsbloeding optreedt.

Precies 4 weken na het begin van de eerste kuur, d.w.z. op dezelfde dag van de week, wordt de volgende, cyclisch gecombineerde behandeling van Androcur 50 + OAC gestart volgens bovenstaand schema, ongeacht of de bloeding wel of niet gestopt is. Men houdt dus steeds een ritme van 3 weken innemen en 1 week pauze aan.

- Indien er na verloop van tijd klinisch een verbetering optreedt, kan de dagelijkse dosis van Androcur 50 (dag 1 t/m 10 van de gecombineerde behandeling met een OAC) worden verminderd tot 1 of ½ tablet.

Vrouwen in de fertile leeftijd met een onregelmatige menstruele cyclus of met amenorroe

Men moet er rekening mee houden dat bij vrouwen uit deze groep ovulatie en conceptie kunnen hebben plaatsgevonden voordat men met het OAC is begonnen. De behandeling kan, nadat een zwangerschap is uitgesloten, direct na het voorschrijven beginnen. In tegenstelling tot vrouwen in de fertile leeftijd met een regelmatige menstruele cyclus treedt de bescherming tegen zwangerschap **niet** vanaf de eerste dag in.

Totdat 7 dagen achtereen dagelijks een tablet van het OAC is ingenomen, moet bovendien een mechanische methode van contraceptie, dat wil zeggen een barrièremethode (o.a. condoom), worden toegepast. De 1^e dag van de behandeling wordt beschouwd als de 1^e dag van de cyclus. De verdere behandeling verloopt zoals beschreven bij vrouwen met een regelmatige menstruele cyclus. Tijdens de inneempauze zal waarschijnlijk een onttrekkingsbloeding optreden.

De baten en de risico's van de behandeling met Androcur 50 moeten worden geherevalueerd bij het begin van de menopauze. Lange termijn gebruik (meerdere jaren) van Androcur 50 moet worden vermeden (zie rubriek 4.4 meningeomen).

Uitblijven van de bloeding

Als er geen bloeding optreedt gedurende de inneempauze moet de behandeling worden onderbroken en moet een zwangerschap worden uitgesloten alvorens de behandeling wordt hervat.

Medicatie vergeten in te nemen

Advies voor de vrouw

Vrouwen die de OAC-inname cyclisch combineren met Androcur 50, moeten de tabletten van het OAC op een vast tijdstip (bijvoorbeeld na het avondeten) innemen.

Als de vrouw vergeet het OAC op het gebruikelijke tijdstip in te nemen, moet ze dat binnen 12 uur na dit tijdstip alsnog doen. Als de tablet meer dan 12 uur te laat is ingenomen, kan de anticonceptieve werkzaamheid in deze cyclus zijn verminderd. In dit geval moeten de speciale aanwijzingen betreffende met name de anticonceptieve werkzaamheid en het pil-vergeten-advies uit de productinformatie van het OAC worden opgevolgd.

Als er na het vergeten van OAC-tabletten geen bloeding optreedt in de eerstvolgende tabletvrije periode, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat de tabletinname wordt hervat.

Als er **Androcur 50-tabletten** worden vergeten, kan dit de therapeutische werkzaamheid verminderen en leiden tot tussentijds bloedverlies. De vergeten **Androcur 50-tabletten** moeten worden overgeslagen (er moet geen dubbele dosis worden ingenomen om de vergeten tablet in te halen) en de tablet-inname moet op het normale tijdstip worden voortgezet samen met het OAC.

Vrouwen in de postmenopauze

Bij vrouwen in de postmenopauze kan Androcur 50 als monotherapie worden toegepast. Afhankelijk van de ernst van de klachten is de gemiddelde dosis Androcur 50:

- ½ tot 1 tablet per dag (= 25-50 mg) gedurende 21 dagen, gevolgd door een inneempauze van 7 dagen

Vrouwen bij wie een hysterectomie heeft plaatsgevonden

Bij vrouwen bij wie een hysterectomie heeft plaatsgevonden kan Androcur 50 als monotherapie (continu dan wel met onderbreking) worden toegepast. Afhankelijk van de ernst van de klachten is de gemiddelde dosis Androcur 50:

- ½ tot 1 tablet per dag (= 25-50 mg) zonder onderbreking, of
- ½ tot 1 tablet per dag (= 25-50 mg) gedurende 21 dagen, gevolgd door een inneempauze van 7 dagen

♂ Dosering bij de man:

De maximale dagelijkse dosering is 300 mg

Vermindering van de geslachtsdrift bij hyperseksualiteit en seksuele aberraties

- 2 maal daags 1 tablet Androcur 50, zo nodig verhogen tot 2 maal daags 2 tabletten (= 200 mg) of zelfs 3 maal daags 2 tabletten (= 300 mg) gedurende korte tijd.

De duur van behandeling met cyproteronacetaat dient op individuele basis te worden bepaald. Teneinde een constant therapeutisch effect te krijgen, is het nodig Androcur 50 over een langere periode toe te dienen. Een therapeutisch effect treedt soms reeds na enkele weken op. Het kan echter ook enkele maanden duren voordat resultaat wordt waargenomen. Door het toedienen van Androcur 50 worden psychotherapie en eventuele andere maatregelen niet overbodig (zie "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Wanneer een bevredigend resultaat is bereikt, dient het therapeutische effect te worden gehandhaafd met de laagst mogelijke dosis. Zeer dikwijls is 2 maal daags een halve tablet (= 50 mg) voldoende. Bij het wijzigen van de dosis of wanneer behandeling met cyproteronacetaat wordt stopgezet, wordt aanbevolen om dit geleidelijk te doen. Hiertoe moet de dagelijkse dosis, per week met 1 tablet of beter nog, met een halve tablet, worden verminderd. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat na staken van de Androcur 50-medicatie, in veel gevallen recidieven op kunnen treden. In deze gevallen kan de behandeling opnieuw worden gestart.

Anti-androgeenbehandeling bij prostaatacarcinoom

- Palliatieve behandeling bij gemetastaseerd of lokaal doorgroeid inoperabel prostaatacarcinoom zonder orchidectomie of behandeling met GnRH-agonisten:
2 - 3 maal daags 2 tabletten Androcur 50 (= 200 - 300 mg).
De behandeling moet niet worden onderbroken noch moet de dosis worden verminderd nadat verbetering of remissies hebben plaatsgevonden.
- Initieel ter vermindering van de "flare" veroorzaakt door de aanvankelijke stijging van het serumtestosteron aan het begin van de GnRH-agonistenbehandeling:
3 maal daags 2 tabletten Androcur 50 (= 300 mg) als monotherapie gedurende de eerste 5 tot 7 dagen, vervolgens 3 maal daags 2 tabletten Androcur 50 (= 300 mg) gedurende 3 tot 4 weken **tezamen met** een GnRH-agonist in de door de registratiehouder van dat middel aanbevolen dosering (zie voorschriftinformatie van GnRH-agonist).
N.B. Eventueel kan de dosis worden verminderd tot 2 maal daags 2 tabletten Androcur 50 (=200 mg) **tezamen met** een GnRH-agonist.

- Ter behandeling van “hot flushes” optredend tijdens behandeling met GnRH-analogen of na orchidectomie.
1 - 2 maal daags 2 tabletten Androcur 50 (= 100 - 200 mg).

Medicatie vergeten in te nemen

Advies voor de man

Als er Androcur 50-tabletten worden vergeten, kan dit de therapeutische werkzaamheid verminderen. De vergeten Androcur 50-tabletten moeten worden overgeslagen (er moet geen dubbele dosis worden ingenomen om de vergeten tabletten in te halen) en de tablet-inname moet op het normale tijdstip worden voortgezet.

Overige informatie voor speciale patiëntengroepen

Kinderen en adolescenten

Androcur 50 mag niet vóór het einde van de puberteit worden gebruikt aangezien een ongunstig effect op de lengtegroei en op de nog niet gestabiliseerde endocriene functie, niet kan worden uitgesloten.

De veiligheid en werkzaamheid van Androcur 50 zijn niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar.

Geriatrische patiënten

Er zijn geen gegevens die een aanpassing van de dosis noodzakelijk maken bij oudere patiënten.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Het gebruik van Androcur 50 is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverziekten (zolang de leverfunctiewaarden niet naar normaal zijn teruggekeerd).

Patiënten met nierfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens die een aanpassing van de dosis noodzakelijk maken bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

4.3 Contra-indicaties

♀ Contra-indicaties bij de vrouw

- Zwangerschap en lactatie
- Leverziekten, Dubin-Johnson-Syndroom, Rotor-Syndroom, manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren, geelzucht of aanhoudende pruritus tijdens een vroegere zwangerschap, herpes gestationis in de anamnese
- Aandoeningen die met cachexie gepaard gaan (maligne tumoren)
- Manifeste of eerder doorgemaakte meningeomen
- Chronische, ernstige depressies
- Manifeste of eerder doorgemaakte trombo-embolische aandoeningen
- Ernstige diabetes mellitus met vaatveranderingen
- Sikkelcelanemie
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bij de combinatie met een oraal anticonceptivum moeten de Contra-indicaties, Bijwerkingen, Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, en Interacties die voor dat OAC gelden, vanzelfsprekend ook in acht worden genomen.

♂ **Contra-indicaties bij de man**

Bij gebruik ter vermindering van de geslachtsdrift bij hyperseksualiteit en seksuele aberraties

- Leverziekten, Dubin-Johnson-Syndroom, Rotor-Syndroom, manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren
- Aandoeningen die met cachexie gepaard gaan (maligne tumoren)
- Manifeste of eerder doorgemaakte meningeomen
- Chronische, ernstige depressies
- Manifeste of eerder doorgemaakte trombo-embolische aandoeningen
- Ernstige diabetes mellitus met vaatveranderingen
- Sikkelcelanemie
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bij gebruik als palliatieve behandeling bij gemetastaseerd of lokaal doorgroeid inoperabel prostaatacarcinoom, ter vermindering van de “flare” veroorzaakt door de aanvankelijke stijging van het serumtestosteron aan het begin van de GnRH-agonistenbehandeling, of ter behandeling van “hot flushes” optredend tijdens behandeling met GnRH-analogen of na orchidectomie

- Leverziekten, Dubin-Johnson-Syndroom, Rotor-Syndroom, manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren, met uitzondering van levertumoren die veroorzaakt zijn door metastasen van een prostaatacarcinoom
- Aandoeningen die met cachexie gepaard gaan (maligne tumoren), geldt echter niet bij inoperabel prostaatacarcinoom
- Chronische, ernstige depressies
- Manifeste trombo-embolische aandoeningen
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen van algemene aard (zowel ♂ als ♀)

In het algemeen dient de arts ingelicht te zijn over elke aandoening en elke medicamenteuze behandeling van de patiënt.

Zowel voor het begin van de behandeling alsook tijdens het gebruik dient bloed- en urine-onderzoek, bepaling van bloeddruk, gewicht en bijnierschorsfunctie plaats te vinden. Bij langdurig gebruik wordt aanbevolen om de 6 maanden onderzoek te doen.

Bijnierschorsfunctie

De bijnierschorsfunctie dient regelmatig gecontroleerd te worden omdat pre-klinische gegevens duiden op een mogelijk onderdrukking door het corticoïd-achtige effect van een hoge dosering Androcur (zie rubriek 5.3).

Lever

Bij patiënten die met cyproteronacetaat zijn behandeld, is directe hepatotoxiciteit, waaronder geelzucht, hepatitis en leverinsufficiëntie waargenomen. Bij een dosering van 100 mg of hoger zijn ook gevallen met fatale afloop gemeld. In de meeste fatale gevallen betrof het patiënten die werden behandeld voor prostaatacarcinoom in een gevorderd stadium. 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. Er wordt onderscheid gemaakt tussen mannen en vrouwen wat betreft verdere behandeling als hepatotoxiciteit is vastgesteld. Bij vrouwen moet de behandeling met cyproteronacetaat worden afgebroken. Bij mannen moet de behandeling ook worden afgebroken, tenzij de hepatotoxiciteit kan

worden gerelateerd aan een andere oorzaak, bijvoorbeeld een metastase. In dat geval moet de cyproteronacetaatbehandeling alleen worden voortgezet als het waargenomen voordeel opweegt tegen de risico's.

Er zijn gevallen waarbij na toediening van cyproteronacetaat (het werkzame bestanddeel van Androcur 50), goedaardige en kwaadaardige veranderingen van de lever zijn waargenomen die mogelijk tot levensgevaarlijke bloedingen in de buikholte kunnen leiden. Bij de differentiële diagnose dient rekening te worden gehouden met een hepatoom, wanneer de patiënt klaagt over hevige pijn in de bovenbuik en/of wanneer er een leververgroting bestaat of aanwijzingen bestaan voor een acute intra-abdominale bloeding. Zonodig moet de behandeling worden gestaakt.

Meningeoom

Het optreden van meningeomen (enkelvoudige of 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 50 wordt behandeld een meningeoom wordt vastgesteld, moet de behandeling met Androcur 50 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.

De baten en de risico's van de behandeling met Androcur 50 moeten worden geherevalueerd bij het begin van de menopauze (zie rubriek 4.2).

Diabetes mellitus

Streng medisch toezicht is vereist als de patiënt aan diabetes mellitus lijdt, omdat de behoefte aan orale antidiabetica of insuline kan veranderen tijdens het gebruik van Androcur 50 (zie rubriek 4.3). Aangezien er bij diabetes mellitus een zeer zorgvuldige controle vereist is, is het van belang om van het bestaan ervan op de hoogte te zijn. Bij een bestaande diabetes is gedurende het gebruik van dit middel frequenter dan normaal (bijvoorbeeld om de 8 weken) een controle vereist.

Kortademigheid

Een gevoel van kortademigheid kan ontstaan bij een behandeling met een hoge dosering van Androcur 50. 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.

Trombo-embolische verschijnselen

Trombo-embolische verschijnselen zijn gemeld bij patiënten die Androcur 50 gebruiken, hoewel een oorzakelijk verband niet aangetoond is. Patiënten met arteriële of veneuze trombotische/trombo-embolische verschijnselen in de voorgeschiedenis (bijvoorbeeld diepe veneuze trombose, longembolie, myocardinfarct), of met een voorgeschiedenis van cerebrovasculaire accidenten of met vergevorderde maligniteiten hebben een verhoogd risico op het opnieuw optreden van trombo-embolische verschijnselen.

Anemie

Anemie is gemeld tijdens de behandeling met Androcur. Daarom dient regelmatig het aantal rode bloedcellen te worden gecontroleerd gedurende de behandeling.

Lactose

Androcur 50 bevat 105,5 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie dienen rekening te houden met deze hoeveelheid.

♀ **Waarschuwingen bij de vrouw**

De toepassing van dit product dient voorbehouden te blijven aan specialisten met ervaring in hormonale therapie. Uitvoerig gynaecologisch en endocrinologisch onderzoek voor het begin van de behandeling is vereist.

Voorzichtigheid is geboden bij jonge vrouwen met een nog niet gestabiliseerde cyclus.

Voordat de behandeling wordt begonnen, dient zwangerschap met zekerheid te worden uitgesloten. Dit geldt eveneens indien tijdens de behandeling de menstruatie uitblijft. De behandeling mag niet eerder worden hervat voordat vaststaat dat de patiënte niet zwanger is.

Er zijn geen aanwijzingen dat na het staken van de behandeling de vruchtbaarheid negatief is beïnvloed.

Tengevolge van de vermindering van de talgsecretie is het mogelijk dat de huid droog wordt.

Combinatie met een OAC

Tijdens de behandeling mag er geen zwangerschap optreden. Bij vrouwen in de fertile leeftijd moet de toediening van Androcur 50 derhalve worden gecombineerd met een preparaat met contraceptieve werking. Er dient te worden gestreefd naar het toepassen van een preparaat met een zo laag mogelijk gehalte ethinylestradiol, bijv. 30 of 35 µg. Bij de combinatie met een oraal anticonceptivum (OAC) moeten de Contra-indicaties, Bijwerkingen, Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen (in het bijzonder de redenen om het innemen direct te staken) en Interacties, die voor dat OAC gelden, vanzelfsprekend ook in acht worden genomen.

Vrouwen met aandoeningen die in de graviditeit kunnen verergeren, moeten Androcur 50, al dan niet gecombineerd met een OAC, slechts onder strenge medische controle innemen. Tot deze aandoeningen behoren bijvoorbeeld epilepsie, otosclerose, multipele sclerose, porfyrie, tetanie, diabetes mellitus en hypertensie.

Bij gastro-intestinale stoornissen gepaard gaande met braken en/of diarree is, ook onder contraceptieve behandeling, de bescherming tegen zwangerschap niet zeker. De therapie moet echter niet worden onderbroken. In geval van overgeven en/of diarree moeten de speciale aanwijzingen betreffende de anticonceptieve werkzaamheid en het pil-vergeten-advies uit de productinformatie van het OAC worden opgevolgd. Indien bij de daarop volgende inneempauze de bloeding uitblijft, mag de behandeling pas worden hervat als een zwangerschap is uitgesloten.

Indien er buiten de pauzeweek licht bloedverlies (spotting) optreedt, moet het innemen niet worden onderbroken. Sterk of herhaald bloedverlies tijdens de inneemperiode vormt een aanleiding tot nader onderzoek.

Aangezien tijdens het innemen in combinatie met een OAC het risico van trombose kan zijn verhoogd, dient hiermee rekening te worden gehouden bij vrouwen die een operatie moeten ondergaan. Het verdient aanbeveling om 6 weken vóór een geplande operatie de therapie te staken. Ook bij langdurige bedlegerigheid dient het innemen te worden stopgezet.

♂ **Waarschuwingen bij de man**

Net als bij andere behandelingen met anti-androgenen, kan het langdurig onthouden van androgenen met Androcur 50 bij mannelijke patiënten leiden tot osteoporose.

Behandeling van **hyperseksualiteit en seksuele aberraties:**

Het gebruik van alcohol kan een nadelige invloed hebben op het geslachtsdrift-verzwakkende effect

van Androcur 50. Bij chronisch alcoholisme zal bij patiënten lijdende aan hyperseksualiteit of seksuele aberraties, een behandeling vaak zinloos zijn.

Aangezien seksuele en androgene activiteit niet parallel behoeven te lopen, zal een onderdrukking van de androgene activiteit niet altijd met een onderdrukking van de geslachtsdrift gepaard gaan.

In principe zijn psychagogische, respectievelijk psycho- en sociotherapeutische maatregelen noodzakelijk, waarbij eventueel met de echtgenote overleg dient te worden gepleegd. Bij het nemen van dergelijke maatregelen kan de door Androcur 50-medicatie verkregen onderdrukking van de seksualiteit behulpzaam zijn.

Patiënten met organisch hersenletsel, of geesteszieken die aan seksuele aberraties lijden, zijn gewoonlijk therapieresistent.

Indien er sprake is van fertiliteitsstoornissen, is het raadzaam om vóór het begin van de behandeling een spermogram te maken.

Behandeling van **prostaatcarcinoom**

Bij patiënten met inoperabel prostaatcarcinoom 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 wordt voorgeschreven.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Uit *in vitro* remmingsstudies is gebleken dat een remming van de cytochroom P450-enzymen CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 en 2D6 door cyproteronacetaat mogelijk is, waarbij CYP2C8 het meest gevoelig is voor remming. Interacties met CYP2C8 substraten (zoals repaglinide) zijn echter niet onderzocht of niet gerapporteerd.

Het risico van met statine gepaard gaande myopathie of rhabdomyolyse kan verhoogd zijn als deze HMGCoA remmers (statines), die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A4, worden toegediend samen met hoge therapeutische doseringen van cyproteronacetaat (3 x 100 mg per dag), omdat zij dezelfde metabolische weg volgen.

Indien gecombineerd met een OAC: ook interacties van het OAC in acht nemen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een zeer beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van cyproteronacetaat bij zwangere vrouwen; deze laten geen bijwerkingen zien bij pasgeboren kinderen. Uit dierexperimenteel onderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Vanwege het farmacologisch mechanisme, de gegevens uit dierexperimenteel onderzoek en onvoldoende humane gegevens is Androcur gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Cyproteronacetaat wordt uitgescheiden in moedermelk. Daarom is Androcur gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) gedurende het geven van borstvoeding.

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

Patiënten wier beroep grote concentratie vereist (bijv. weggebruikers, personen die machines

bedienen), moeten erop worden gewezen dat het gebruik van Androcur 50 kan leiden tot het optreden van vermoeidheid en verminderde vitaliteit en het concentratievermogen kan verminderen. Er is derhalve voorzichtigheid geboden in het verkeer of tijdens het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld bij het gebruik van Androcur 50 zijn bij vrouwen spotting, gewichtstoename en neerslachtigheid en bij mannen afname van het libido, erectiele dysfunctie en reversibele remming van de spermatogenese.

De meest ernstige bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten die Androcur 50 gebruiken zijn levertoxiciteit, benigne en maligne levertumoren die mogelijk tot bloedingen in de buikholte kunnen leiden en trombo-embolische verschijnselen.

De gerapporteerde bijwerkingen zijn samengevat in onderstaande tabel. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($> 1/10.000$). De bijwerkingen die alleen afkomstig zijn van postmarketing gegevens en waarvoor de frequentie niet kan worden bepaald zijn weergegeven onder 'niet bekend'.

ORGAANSYSTEEM	FREQUENTIE VAN BIJWERKINGEN					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
NEOPLASMATA, BENIGNE, MALIGNEN EN NIET – GESPECIFICEERD (INCLUSIEF CYSTEN EN POLIEPEN)				Meningeoom* 3	Benigne & maligne levertumoren*4 (mannen)	Benigne & maligne levertumoren*4 (vrouwen)
BLOED- EN LYMFESTELSELAAND OENINGEN						Anemie*4
IMMUUNSYSTEEM-AANDOENINGEN				Overgevoeligheidsreactie (mannen)		Overgevoeligheidsreactie (vrouwen)
VOEDINGS- EN STOFWISSELINGS-STOORNISSEN		Gewichtstoename of gewichtsafname (mannen)				Gewichtstoename of gewichtsafname (vrouwen)
PSYCHISCHE STOORNISSEN	Afname van het libido (mannen)*1, erectiele dysfunctie (mannen)*1	Depressieve stemming (mannen), rusteloosheid (tijdelijk) (mannen)				Depressieve stemming (vrouwen), rusteloosheid (tijdelijk) (vrouwen), Afname van het libido (vrouwen), Toename van het libido (vrouwen)
BLOEDVATAANDOENINGEN						Trombo-embolische verschijnselen*4
ADEMHALINGSSTELSEL-, BORSTKAS- EN MEDIASTINUMAAN-DOENINGEN		Kortademigheid*4 (mannen)				Kortademigheid*4 (vrouwen)
MAAGDARMSTELSEL AANDOENINGEN						Bloedingen in de buikholte*4
LEVER- EN GALAANDOENINGEN		Levertoxiciteit, waaronder geelzucht, hepatitis,				Levertoxiciteit, waaronder geelzucht, hepatitis,

ORGAANSYSTEEM	FREQUENTIE VAN BIJWERKINGEN					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
		verhoogde transaminasen en leverfalen ^{*4} (mannen)				verhoogde transaminasen en leverfalen ^{*4} (vrouwen)
HUID- EN ONDERHUID-AANDOENINGEN			Huiduitslag (mannen)			Huiduitslag (vrouwen)
SKELETSPIERSTELSEL- EN INDWEEFSEL-AANDOENINGEN						Osteoporose (mannen) ^{*4}
VOORTPLANTINGSTELSEL- EN BORST-AANDOENINGEN	reversibele remming van de spermatogenese (mannen) ^{*2}	gynaecomastie (mannen)				Ovulatierechting (vrouwen), Gevoelige borsten (vrouwen), Spotting ^{*4}
ALGEMENE AANDOENINGEN EN TOEDIENINGS-PLAATSSTOORNISSEN		Vermoeidheid (mannen), opvliegers (mannen), zweten (mannen)				Vermoeidheid (vrouwen)

^{*1} Bij mannelijke patiënten zijn tijdens de behandeling met Androcur 50 de geslachtsdrift en potentie verlaagd en de gonadale functie geremd. Deze veranderingen zijn reversibel na het stoppen van de behandeling.

^{*2} In het verloop van een kuur van verscheidene weken wordt de spermatogenese geremd als een gevolg van de anti-androgene en antigonadotrope werking van Androcur 50. Ook de hoeveelheid ejaculaat vermindert. De spermatogenese herstelt geleidelijk binnen een paar maanden na het staken van de therapie. Het effect op het ejaculaat is eveneens volledig reversibel.

^{*3} Het optreden van meningeomen (enkelvoudige en meervoudige) is gemeld bij het gebruik van cyproteronacetaat (zie rubriek 4.3 en 4.4).

^{*4} Voor meer informatie, zie rubriek 4.4

Om een bepaalde bijwerking te beschrijven is de meest geschikte MedDRA term gebruikt. Synoniemen of gerelateerde aandoeningen zijn niet opgenomen, maar dienen ook in aanmerking te worden genomen.

Bij vrouwen wordt de ovulatie bij een gecombineerde behandeling geremd, waardoor de patiënte tijdelijk onvruchtbaar is.

Bij de combinatie met een oraal anticonceptivum (OAC) moeten de Contra-indicaties, Bijwerkingen, Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen en Interacties, die voor dat OAC gelden vanzelfsprekend ook in acht worden genomen.

Bij mannen kan in incidentele gevallen gynaecomastie optreden (soms in combinatie met gevoeligheid bij aanraking van de mamillae), hetgeen gewoonlijk vermindert na het staken van het preparaat of reduceren van de dosis.

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, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen van vergiftigingsverschijnselen na acute overdosering bij de mens bekend. Indien nodig kan symptomatisch behandeld worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Anti-androgeen, cyproteron.
ATC-code: G03HA01.

Door middel van het competitief blokkeren van de androgeenreceptoren remt cyproteronacetaat de invloed van (zowel endo- als exogene) androgenen op de van androgenen afhankelijke organen en functies. Tot deze organen en de daarmee samenhangende functies behoren o.a. huid (talgklieren, beharing), testes, prostaat, geslachtsdrift en spermiogenese.

Behalve de anti-androgeene werking heeft cyproteronacetaat ook een sterke antigonadotrope (hypofyseremmende) en progestatieve werking.

Bij de vrouw is het door middel van cyproteronacetaat mogelijk virilisatieverschijnselen te verminderen of te doen verdwijnen, onafhankelijk van de vraag of de oorzaak in een verhoogde androgeenspiegel ligt, danwel in een verhoogde perifere gevoeligheid voor androgenen. Hirsutisme neemt af, maar de androgeen-afhankelijke alopecia en de verhoogde talgklierfunctie worden verminderd. Gedurende de gecombineerde behandeling met een OAC wordt de ovariële functie onderdrukt.

Cyproteronacetaat remt bij de man competitief het effect van androgenen afkomstig van zowel de testes als de bijnierschors. Tevens worden de geslachtsdrift en de potentie verminderd en is de functie van de testes geremd. Deze veranderingen zijn reversibel na het stoppen van de behandeling.

In zeldzame gevallen is een lichte stijging van de prolactinespiegel waargenomen bij hogere doses cyproteronacetaat, die bij mannen gepaard kan gaan met het optreden van gynaecomastie.

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

Na orale toediening wordt cyproteronacetaat binnen een breed doseerbereik volledig geabsorbeerd. De opname van 50 mg cyproteronacetaat levert na ongeveer 3 uur een maximale serumspiegel van ongeveer 140 ng/ml. Daarna neemt de serumspiegel af gedurende een tijdsinterval van 24 tot 120 uur, met een halfwaardetijd 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 wordt via verscheidene wegen, inclusief hydroxylaties en conjugaties, gemetaboliseerd. De belangrijkste metaboliet in het plasma bij de mens is het 15 β -hydroxy-derivaat. Fase I-metabolisme van cyproteronacetaat wordt voornamelijk gekatalyseerd door het cytochroom P450-enzym CYP3A4.

Een gedeelte van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden met de galvloeistof. Het grootste deel van de dosis wordt echter uitgescheiden in de vorm van metabolieten. Van deze uitscheiding bedraagt de urine-gal-ratio 3 : 7. De excretie via de nier en de gal verloopt met een halfwaardetijd van 1,9 dagen. Metabolieten in plasma werden verwijderd met ongeveer dezelfde snelheid (halfwaardetijd 1,7 dagen).

Cyproteronacetaat wordt bijna uitsluitend gebonden aan plasma-albumine. Ongeveer 3,5-4% van de totale geneesmiddelspiegels zijn ongebonden aanwezig. Omdat de (niet specifieke) plasma-albumine-eiwitbinding het belangrijkste is, zijn veranderingen in SHBG (= Sex Hormone Binding Globulin) spiegels niet van invloed op de farmacokinetiek van cyproteronacetaat.

Als gevolg van de lange eliminatiehalfwaardetijd in plasma (serum) en de herhaalde, dagelijkse inname, kan een accumulatie van cyproteronacetaat met een factor 3 in het serum worden verwacht. De *absolute* biologische beschikbaarheid van cyproteronacetaat is bijna volledig (88% van de dosis).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Systemische toxiciteit

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering. Corticoïd-achtige effecten traden op in de bijniere van ratten en honden bij systemische blootstellingen die relevant kunnen zijn voor patiënten die zeer hoge therapeutische doseringen van cyproteronacetaat krijgen (300 mg per dag).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Toediening van cyproteronacetaat aan drachtige ratten en konijnen is geassocieerd met feminisatie van de mannelijke foetussen. Behandeling van muizen embryo's met hoge doses cyproteronacetaat tijdens pre-implantatie en embryogenese is geassocieerd met toename van gespleten gehemelte, afwijkingen van het urinekanaal en cystische verwijding van het ademhalingskanaal. In ratten en konijnen werden deze effecten niet gevonden. Bij (bijna) voldragen ratten en muizen kan de behandeling met cyproteronacetaat permanent de neuroendocriene en additionele functie van de geslachtsorganen aantasten. Orale toediening aan mannelijke ratten kan tijdelijke remming van de vruchtbaarheid veroorzaken.

Genotoxiciteit en carcinogeniciteit

Cyproteronacetaat veroorzaakte DNA-adducten en verhoging van DNA-herstelactiviteit in levercellen van blootgestelde ratten en apen en in vers geïsoleerde humane hepatocyten, bij voor de mens relevante doseringen.

Toediening van cyproteronacetaat aan de rat verhoogde het voorkomen van focale, mogelijk preneoplastische leverbeschadigingen, waarbij in vrouwelijke ratten invloed op de enzymactiviteit werd gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, maïszetmeel, polyvidon 25 (E1201), colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551) en magnesiumstearaat (E470B).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Primair verpakkingsmateriaal

- PVC strip, aan de achterzijde voorzien van aluminium.

Handelsvormen

- Verpakkingen met 5 strip á 10 tabletten

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

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

Bayer B.V.
Siriusdreef 36
2132 WT Hoofddorp

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

Ingeschreven in het register van geneesmiddelen onder RVG 06540

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 1973
Datum van laatste verlenging: 20 juni 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 1 augustus 2022