

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Androcur 10, tabletten 10 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Androcur 10 bevat 10 mg cyproteronacetaat.

Hulpstof met bekend effect: 61 mg lactose per tablet.

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 BW in een zeshoek.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Idiopathisch hirsutisme bij vrouwen.
- Behandeling van ernstige vormen van acne bij vrouwen.

Androcur 10 is alleen geïndiceerd wanneer er geen bevredigende resultaten zijn bereikt met producten die een lagere dosis cyproteronacetaat bevatten of met andere behandelingsopties.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De tabletten dienen bij voorkeur op hetzelfde tijdstip (bijvoorbeeld na het avondeten) met wat vloeistof (water) te worden ingenomen.

Zwangere vrouwen mogen geen Androcur 10 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 anticonceptivum, "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 15^e dag** van de cyclus (= gedurende 15 dagen) moet dagelijks 1 tablet Androcur 10 worden ingenomen.
- 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 10 + 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.

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 een 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 barrière-methode (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.

Uitblijven van de bloeding

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

Medicatie vergeten in te nemen

Vrouwen die de OAC-inname cyclisch combineren met Androcur 10, 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 tablet-inname wordt hervat.

Als er **Androcur 10-tabletten** worden vergeten, kan dit de therapeutische werkzaamheid verminderen en leiden tot tussentijds bloedverlies. De vergeten **Androcur 10-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 wordt Androcur 10 als monotherapie toegepast. De dosis wordt bepaald aan de hand van het klinisch beeld.

Vrouwen bij wie een hysterectomie heeft plaatsgevonden

Bij vrouwen bij wie een hysterectomie heeft plaatsgevonden, wordt Androcur 10 als monotherapie toegepast. De dosis wordt bepaald aan de hand van het klinisch beeld.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling hangt af van de ernst van de androgenisatie en de respons op de behandeling. In het algemeen moet men bij hirsutisme rekening houden met een tijdsduur van 6-9 maanden, terwijl bij acne en seborroe vaak al eerder, na 3-6 maanden, een verbetering zichtbaar is.

Na klinische verbetering moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt. Dit zou cyproteronacetaat 2 mg/ethinylestradiol 35 mcg kunnen zijn.

Overige informatie voor speciale patiëntengroepen

Kinderen en adolescenten

Androcur mag alléén gebruikt worden bij vrouwelijke patiënten na de puberteit. Er zijn geen gegevens bekend die een aanpassing van de dosis noodzakelijk maken.

Geriatrische patiënten

Androcur 10 is alleen geïndiceerd bij vrouwen in de fertile leeftijd.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Het gebruik van Androcur 10 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

- Zwangerschap en lactatie
- Leverziekten, Dubin-Johnsonsyndroom, Rotorsyndroom, 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.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Voordat bij vrouwen in de geslachtsrijpe leeftijd een behandeling wordt begonnen, dient er een uitvoerig algemeen medisch en gynaecologisch onderzoek (inclusief de borsten en een cytologisch uitstrijkje van de cervix) te worden uitgevoerd en dient een 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.

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.

Bij patiënten die met cyproteronacetaat zijn behandeld, is directe hepatotoxiciteit, waaronder geelzucht, hepatitis en leverinsufficiëntie waargenomen. 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. Indien hepatotoxiciteit wordt vastgesteld dient de behandeling te worden gestaakt.

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 10 (zie rubriek 4.3). Aangezien er bij diabetes mellitus een zeer zorgvuldige controle vereist is, is het van belang om van het bestaan van deze aandoening 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.

Er zijn gevallen waarbij na toediening van cyproteronacetaat (het werkzame bestanddeel van Androcur 10), 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 patiënte 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 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 10 wordt behandeld een meningeoom wordt vastgesteld, moet de behandeling met Androcur 10 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..

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

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

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

Androcur 10 bevat 61 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactose-malabsorptie die een lactosevrij dieet volgen, dienen rekening te houden met deze hoeveelheid.

• **Combinatie met een OAC**

Tijdens de behandeling mag er geen zwangerschap optreden. Bij vrouwen in de fertile leeftijd moet de toediening van Androcur 10 derhalve gecombineerd worden met een preparaat met contraceptieve werking. Er dient te worden gestreefd naar het toepassen van een preparaat met een zo laag mogelijk gehalte ethinylestradiol, bijvoorbeeld 30 of 35 µg. Bij de combinatie met een oraal anticonceptivum (OAC) moeten de Contra-indicaties, Bijwerkingen, Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (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 10, 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 onderbroken worden. 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 hervat worden 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 verhoogd kan zijn, 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.

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.

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 gegevens 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

Door de in de eerste weken van de behandeling soms optredende lusteloosheid is gedurende deze tijd voorzichtigheid geboden in het verkeer of bij het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld bij het gebruik van Androcur 10 zijn spotting, gewichtstoename en neerslachtigheid.

De meest ernstige bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten die Androcur 10 gebruiken zijn levertoxiciteit, benigne en maligne levertumoren die mogelijk tot bloedingen in de buikholte kunnen leiden.

De bijwerkingen die gemeld zijn bij gebruikers van Androcur 10 zijn weergegeven in onderstaande tabel en zijn afkomstig van post marketinggegevens en cumulatieve ervaringen met Androcur.

| ORGAANSYSTEEM | FREQUENTIE VAN BIJWERKINGEN | |
|--|---|--|
| | Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) | Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
| NEOPLASMATA, BENIGNE, MALIGNEN NIET –GESPECIFICEERD (INCLUSIEF CYSTEN EN POLIEPEN) | Meningeoom | Benigne & maligne levertumoren* |
| IMMUUNSYSTEEMAANDOENINGEN | | Overgevoelighedsreactie |
| VOEDINGS- EN STOFWISSELINGSSTOORNISSEN | | Gewichtstoename of gewichtsafname |
| LEVER- EN GALAANDOENINGEN | | Abnormale leverfunctie, geelzucht, hepatitis |
| PSYCHISCHE STOORNISSEN | | Depressieve stemming, rusteloosheid (tijdelijk), afname van het libido, toename van het libido |
| MAAGDARMSTELSELAANDOENINGEN | | Bloedingen in de buikholte* |
| HUID EN ONDERHUIDAANDOENINGEN | | Huiduitslag |
| VOORTPLANTINGSSTELSEL- EN BORSTAANDOENINGEN | | Gevoelige borsten, ovulatierepressie, spotting* |

* 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.

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

De ovulatie wordt bij een gecombineerde behandeling geremd, waardoor de patiënte tijdelijk onvruchtbaar is. Daarnaast kan vermoeidheid optreden.

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.

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 over 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 behoort o.a. de huid: talgklieren, beharing. Behalve de anti-androgene werking heeft cyproteronacetaat ook een sterke antigonadotrope (hypofyseremmende) en progestatieve werking.

Bij de vrouw is het door middel van cyproteronacetaat mogelijk virilisatieverschijnselen ter 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 en de verhoogde talgklierfunctie wordt verminderd. Gedurende de gecombineerde behandeling met een OAC wordt de ovariële functie onderdrukt en kan de menstruele cyclus anovulatoir worden.

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 hoge doses 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 10 mg cyproteronacetaat levert na ongeveer 1½ uur een maximale serumspiegel van ongeveer 75 ng/ml. Daarna neemt de serumspiegel in twee fasen af met halfwaardetijden van respectievelijk 0,8 uur en 2 à 3 dagen. De totale klaring van cyproteronacetaat uit het serum werd bepaald op 3,6 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 -hydroxyderivaat. 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 2 - 2,5 in het serum worden verwacht gedurende een behandelingscyclus.

De *absolute* biologische beschikbaarheid is bijna volledig (88% van de dosis).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Systemische toxiciteit

Bij zeer hoge doseringen traden hormonale effecten op in de bijniere van ratten en honden.

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.

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 doordrukfolie.

Verpakkingen met twee strips à 15 tabletten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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 09078

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 december 1981

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft de rubriek 7: 1 augustus 2022.