

15 april 2020



## **Belangrijke risico-informatie: Beperkingen bij gebruik van cyproteronacetaat vanwege risico op meningeomen**

Geachte heer/ mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) willen de handelsvergunninghouders van alle producten die cyproteronacetaat bevatten u informeren over het volgende:

### **Samenvatting**

- **Meningeomen (enkelvoudige en meervoudige) zijn gemeld bij het gebruik van cyproteronacetaat, voornamelijk bij een dosis van 25 mg per dag en hoger.**
- **Het risico op een meningeoom stijgt naarmate de cumulatieve dosering toeneemt.**
- **Gebruik van alle cyproteronacetaatbevattende producten (mono- en combinatiepreparaten) is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bestaand meningeoom of een voorgeschiedenis van meningeomen.**
- **Patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen van meningeomen.**
- **Wanneer bij een patiënt die wordt behandeld met cyproteronacetaat de diagnose meningeoom wordt gesteld, moet de behandeling van alle cyproteronacetaatbevattende producten worden gestaakt.**
- **Voor de indicaties van cyproteronacetaat geldt het volgende:**
  - **Cyproteronacetaat 10 mg en 50 mg tabletten dienen alleen te worden gebruikt voor de behandeling van de vrouwelijke indicaties wanneer er onvoldoende resultaten zijn bereikt met producten die een lagere dosis cyproteronacetaat bevatten of met andere behandelopties.**
  - **Cyproteronacetaat 50 mg tabletten en 300 mg/3 ml oplossing voor injectie dienen alleen te worden gebruikt voor vermindering van de geslachtsdrift bij hyperseksualiteit en seksuele aberraties bij mannen wanneer andere behandelopties niet geschikt worden geacht.**
- **Het gebruik van cyproteronacetaat voor de mannelijke indicaties inoperabele prostaatkanker en 'flare' en 'hot flushes' optredend tijdens de behandeling met GnRH-agonisten of na orchidectomie blijft ongewijzigd.**



Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product

## **Aanvullende informatie**

Therapeutische indicaties voor monotherapie met cyproteronacetaat (CPA) bij een dosis van 10 mg en 50 mg bij vrouwen omvatten: matig tot ernstige symptomen van androgenisatie, bijvoorbeeld hirsutisme, alopecia androgenetica, acne en seborroe. Therapeutische indicaties bij mannen (50 mg en 300 mg/3 ml) omvatten anti-androgene behandeling bij inoperabel prostaatkarcinoom of bij palliatieve behandeling van prostaatkanker en vermindering van de geslachtsdrift bij hyperseksualiteit en seksuele aberraties. Zie de officiële productinformatie voor de exacte indicaties van de verschillende sterktes.

Meningeoom is een zeldzame tumor die zich vormt in de hersenvliezen. Klinische tekenen en symptomen van meningeoom zijn vaak niet-specifiek en omvatten veranderingen in het gezichtsvermogen, gehoorverlies of oorsuizen, verlies van geur, hoofdpijn die met de tijd verergert, geheugenverlies, epileptische aanvallen of zwakte in de extremiteiten.

De associatie tussen een hoge dosis (50 mg/dag) CPA en meningeoom werd voor het eerst beschreven in 2008. Op basis van deze bevindingen werd een contra-indicatie voor (een voorgeschiedenis van) meningeomen en een waarschuwing met betrekking tot het risico op meningeomen opgenomen in de SmPC van producten die CPA bevatten met een sterkte van 10 mg en hoger.

Resultaten van een recent Frans epidemiologisch cohortonderzoek tonen aan dat er een cumulatief dosisafhankelijk verband bestaat tussen cyproteronacetaat en het ontstaan van meningeomen.<sup>1</sup> Dit onderzoek is gebaseerd op gegevens van een Franse zorgverzekering (CNAM) en bestond uit een populatie van 253.777 vrouwen die tabletten van 50-100 mg cyproteronacetaat gebruikten. De incidentie van met chirurgie of radiotherapie behandelde meningeomen werd vergeleken tussen vrouwen die werden blootgesteld aan een hoge dosis cyproteronacetaat (cumulatieve dosis  $\geq 3$  g) en vrouwen die in lichte mate werden blootgesteld aan cyproteronacetaat (cumulatieve dosis  $< 3$  g). De belangrijkste resultaten staan weergegeven in onderstaande tabel.



Cumulatieve dosis van cyproteronacetaat	Incidentie (per 100.000 patiëntjaren)	HR <sub>gecorrigeerd</sub> (95%-BI) <sup>a</sup>
Lichte mate van blootstelling (<3 g)	4,5/100.000	Ref.
Blootgesteld aan ≥3 g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12* tot 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 tot 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
meer dan 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

<sup>a</sup> Gecorrigeerd op basis van leeftijd en oestrogeen gebruik

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

Op basis van deze resultaten, moet de behandeling met cyproteronacetaat 10 mg, 50 mg of 300 mg/3 ml worden beperkt tot situaties waarin alternatieve behandelingen of interventies niet beschikbaar zijn of als ongeschikt worden beschouwd bij alle indicaties, behalve prostaatscarcinoom. Ook moet de laagst mogelijke effectieve dosis worden gebruikt.

Cyproteronacetaat 2 mg in combinatie met ethinylestradiol (EE) is geïndiceerd voor: *Behandeling van matige tot ernstige acne gerelateerd aan androgene gevoeligheid (met of zonder seborroe) en/of hirsutisme bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Voor de behandeling van acne mag Diane-35 alleen worden gebruikt nadat lokale therapie of systemische antibioticabehandeling heeft gefaald.* Er is geen verhoogd risico op meningeomen aangetoond bij gebruik van producten met een lage dosis CPA/EE (<10 mg). Omdat het risico op meningeomen toeneemt naarmate de cumulatieve dosis van cyproteronacetaat toeneemt, zijn combinatieproducten met lage doses gecontra-indiceerd bij patiënten met meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom.

## Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

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](http://www.lareb.nl).

## Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot cyproteronacetaat, kunt u contact opnemen met het secretariaat van de Medische Afdeling van Bayer B.V. te bereiken via telefoonnummer +31 297 280 311, of via [nl.medicalinfo@bayer.com](mailto:nl.medicalinfo@bayer.com).



Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product

Bayer B.V. tekent namens alle betrokken handelsvergunninghouders, bijgevoegd vindt u het overzicht van alle handelsvergunninghouders inclusief betreffende registraties.

Met vriendelijke groet,

Bayer B.V.

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners: dermatologen (i.o.), endocrinologen (i.o.), gynaecologen (i.o.), huisartsen (i.o.), urologen (i.o.), ziekenhuisapothekers (i.o.), openbare apothekers (i.o.), psychiaters die vermindering van de geslachtsdrift bij hyperseksualiteit en seksuele aberraties behandelen (i.o.), oncologen die prostaatkanker behandelen (i.o.), behandelaren van patiënten met genderdysforie (genderteams van het VUMC, UMCG en LUMC).

Lijst met literatuurreferenties:

1. Weill A et al. (juni 2019). Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Parijs: ANSM.[https://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm\\_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf)



## Lijst van betrokken handelsvergunninghouders

<b>RVG-nummer</b>	<b>Naam van het product</b>	<b>Handelsvergunninghouder</b>	<b>Adres</b>
07529	Androcur Depot, oplossing voor injectie 300 mg/3 ml	Bayer B.V.	Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht
06540	Androcur 50, tabletten 50 mg	Bayer B.V.	Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht
09078	Androcur 10, tabletten 10 mg	Bayer B.V.	Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht
15742	Cyproteronacetaat 50 PCH, tabletten 50 mg	Pharmachemie B.V	Swensweg 5 2031 GA Haarlem
109335// 09078	Androcur 10, tabletten 10 mg	Eureco-Pharma B.V.	Boelewerf 2 2987 VD Ridderkerk
120911// 09078	Androcur 10, tabletten 10 mg	Euro Registratie Collectief B.V.	Van der Giessenweg 5 2921 LP Krimpen a/d IJssel
125183// 09078	Androcur 10, tabletten 10 mg	Medcor Pharmaceuticals B.V.	Artemisweg 232 8239 DE Lelystad

