

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG

Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars

Androcur

Beperkingen voor het gebruik van cyproteronacetaat vanwege het risico op meningioma

Geachte Dokter,

Geachte Apotheker,

In overleg met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) wil Bayer sa-nv u inlichten over het volgende:

Samenvatting

- **Het optreden van meningeomen (enkelvoudige en meervoudige) is gemeld bij gebruik van cyproteronacetaat, voornamelijk bij een dosis van 25 mg per dag en hoger.**
- **Het risico op meningeomen neemt toe bij toenemende cumulatieve doses.**
- **Gebruik van cyproteronacetaat is gecontra-indiceerd bij patiënten met een meningeoom of een voorgeschiedenis van meningeoom.**
- **Patiënten moeten worden gecontroleerd op meningeomen in overeenstemming met de klinische praktijk.**
- **Als bij een patiënt die wordt behandeld met cyproteronacetaat de diagnose meningeoom wordt gesteld, moet de behandeling definitief worden gestopt.**
- **Voor de behandeling van matig ernstige tot ernstige androgeniseringsverschijnselen bij de vrouw zijn cyproteronacetaat 10 mg en 50 mg geïndiceerd wanneer er geen bevredigende resultaten zijn bereikt met producten die een lagere dosis cyproteronacetaat bevatten of met andere behandelopties.**
- **Voor de indicatie "driftremming bij pathologisch veranderde geslachtsdrift (seksuele afwijkingen) bij de man" kan cyproteronacetaat 50 mg worden gebruikt wanneer andere interventies (opties) niet geschikt worden geacht.**
- **Het gebruik van cyproteronacetaat voor de volgende indicaties blijft ongewijzigd: antiandrogene therapie van voortgeschreden of niet operabel prostaatcarcinooma.**

Algemene informatie over het veiligheidsprobleem

Therapeutische indicaties voor monotherapie met cyproteronacetaat (CPA) bij een dosis van 10 mg en 50 mg bij vrouwen omvatten: matig-ernstige tot ernstige symptomen van androgenisatie, bijvoorbeeld hirsutisme, alopecia androgenetica, acne en seborroe. Therapeutische indicaties bij mannen (50 mg) omvatten antiandrogene therapie van voortgeschreden of niet operabel prostaatcarcinooma en driftremming bij pathologisch veranderde geslachtsdrift (seksuele afwijkingen).

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

Het verband tussen een hoge dosis (50 mg/dag) CPA en meningeoom werd voor het eerst beschreven in 2008 en de SKP van producten die CPA bevatten met een sterkte van 10 mg en hoger werd aangepast met een contra-indicatie voor (antecedenten van) meningeoom en een waarschuwing met betrekking tot het risico van meningeoom.

Resultaten van een Frans epidemiologisch cohortonderzoek hebben recentelijk aangetoond dat er een cumulatief dosisafhankelijk verband bestaat tussen cyproteronacetaat en meningeoom.¹ Dit onderzoek was gebaseerd op gegevens van de Franse gezondheidsverzekering (CNAM) en bestond uit een populatie van 253 777 vrouwen die tabletten van 50 of 100 mg cyproteronacetaat gebruikten. De incidentie van met chirurgie of radiotherapie behandeld meningeoom 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 verband tussen de cumulatieve dosis en respons aangetoond.

Cumulatieve dosis van cyproteronacetaat	Incidentie (in patiëntjaren)	HR _{adj} (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 Aangepast op basis van leeftijd als tijdsafhankelijke variabele en oestrogeen bij inclusie.

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

Gezien deze gegevens, moet behandeling met cyproteronacetaat 10 mg en 50 mg worden beperkt tot situaties waarin alternatieve behandelingen of interventies niet beschikbaar zijn of als ongeschikt worden beschouwd bij alle indicaties, behalve prostaatcarcinoom. Ook moet de laagst mogelijke effectieve dosis worden gebruikt.

Cyproteronacetaat (1 mg en 2 mg) in combinatie met ethinylestradiol (EE)/estradiolvaleraat (EV) is geïndiceerd voor:

- *Cyproteronacetaat (1 mg) in combinatie met estradiolvaleraat (EV)*
 - Hormoonsuppletie therapie (HST) bij symptomen van estrogeendeficiëntie bij

postmenopauzale vrouwen, of bij vrouwen die een ovariëctomie wegens niet-carcinomateuze aandoeningen ondergingen.

- Preventie van osteoporose bij post-menopauzale vrouwen met een hoog risico van toekomstige breuken die een intolerantie of een contra-indicatie vertonen voor andere geneesmiddelen goedgekeurd voor de preventie van osteoporose.
- Primaire en secundaire amenorroe (na uitsluiten van zwangerschap).

- *Cyproteronacetaat (2 mg) in combinatie met ethinylestradiol (EE)*
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 wordt de combinatie alleen gebruikt na het falen van een topische behandeling of systemische antibiotische behandelingen.

Er kon geen nieuw veiligheidsrisico worden geïdentificeerd van een risico op meningeoom in verband met het gebruik van producten met een lage dosis CPA/EE en CPA/EV. Echter, aangezien het risico op meningeoom toeneemt met toenemende cumulatieve doses cyproteronacetaat, zijn combinatieproducten met lage doses nu gecontra-indiceerd bij patiënten met meningeoom of een voorgeschiedenis van meningeoom.

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.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf

Melding van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik Androcur te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via www.eenbijwerkingmelden.be of anders via de "papieren gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adr@fagg.be

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik Androcur kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van Bayer NV-SA op het telefoonnummer 02.535.63.93 of per e-mail naar drugsafety.belux@bayer.com.

Vraag voor bijkomende informatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot het gebruik van Androcur kunt u contact opnemen met de medisch adviseur Bayer SA-NV via Medinfo_belux@bayer.com.

Meer informatie over de herziening door het EMA op het is beschikbaar via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/cyproterone-containing-medicinal-products>

03 April 2020

De volledige teksten van de thans goedgekeurde SKP en bijsluiter zijn beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "Bijsluiters en SKP's (Samenvattingen van de Kenmerken van het Product) van geneesmiddelen". Deze teksten kunnen ook op verzoek worden verkregen.

Met vriendelijke groeten,



Dr. H. VANDENBERGHE

Medical Director Belgium & Luxembourg

Bayer SA-NV