

Bijlage III

Wijzigingen in de relevante rubrieken van de productinformatie

Opmerking:

Deze wijzigingen in de relevante rubrieken van de samenvatting van de productinformatie en bijsluiter zijn het resultaat van de referral-procedure.

De productinformatie kan vervolgens aangepast worden door de bevoegde instanties van de lidstaten, in samenspraak met de referentielidstaat, indien van toepassing, in overeenstemming met de procedures bepaald in hoofdstuk 4 van titel III van Richtlijn 2001/83/EG.

De bestaande productinformatie dient te worden gewijzigd (toevoeging, vervanging of verwijdering van de tekst, zoals van toepassing).

Geneesmiddelen die alleen cyproteronacetaat bevatten

Samenvatting van de productkenmerken

4.1 Therapeutische indicaties

Voor producten geregistreerd voor gebruik bij vrouwen (ernstige symptomen van androgenisatie bij de vrouw, bijv. hirsutisme, alopecia androgenetica of acne en seborroe) met een dosering van 10 mg, dient de volgende tekst te worden toegevoegd na de indicatie:

Voor <indicaties> is cyproteronacetaat 10 mg geïndiceerd wanneer er geen bevredigende resultaten zijn bereikt met producten die een lagere dosis cyproteronacetaat bevatten of met andere behandelingsopties.

Voor producten geregistreerd voor gebruik bij vrouwen (ernstige symptomen van androgenisatie bij de vrouw, bijv. hirsutisme, alopecia androgenetica of acne en seborroe) met een dosering van 50 mg, dient de volgende tekst te worden toegevoegd na de indicatie:

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

Voor producten geregistreerd ter vermindering van de geslachtsdrift bij seksuele aberraties bij volwassen mannen met een dosering van 50 mg, 100 mg of 300 mg/3 ml, dient het volgende te worden toegevoegd achter de vermelding van de indicatie:

Voor vermindering van de geslachtsdrift bij seksuele aberraties bij mannen kan cyproteronacetaat <50 mg/100 mg/300 mg/3 ml> worden gebruikt wanneer andere interventies ongeschikt worden geacht.

Voor de indicatie prostaatkanker, inclusief preventie van de eerste opvliegers bij behandeling met LHRH-agonisten, blijft de tekst ongewijzigd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor producten geregistreerd voor gebruik bij vrouwen (ernstige symptomen van androgenisatie bij de vrouw, bijv. hirsutisme, alopecia androgenetica of acne en seborroe) met een dosering van 10 mg, dient de volgende tekst te worden toegevoegd/herzien na de indicatie, uitsluitend in lidstaten waar cyproteronacetaat 2 mg/ethinylestradiol 35 mcg is geregistreerd voor soortgelijke indicatie(s) als 10 mg cyproteronacetaat:

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

Voor producten geregistreerd voor vermindering van de geslachtsdrift bij seksuele aberraties bij volwassen mannen met een dosering van 50 mg, 100 mg of 300 mg/3 ml, dient het volgende te worden toegevoegd/aangepast na de dosering:

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. Bij het wijzigen van de dosis of wanneer behandeling met cyproteronacetaat wordt stopgezet, wordt aanbevolen om dit geleidelijk te doen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor alle indicaties dient een waarschuwing als volgt te worden toegevoegd of aangepast:

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 <fantasiernaam> wordt behandeld, een meningeoom wordt vastgesteld, moet de behandeling met <fantasiernaam> 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.

4.8 Bijwerkingen (alle indicaties)

De volgende bijwerking dient als volgt toegevoegd of aangepast te worden:

Meningeoom – frequentie zelden.

De volgende zin dient als volgt toegevoegd of aangepast te worden:

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

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De volgende tekst dient toegevoegd te 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 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.

Bijsluiter

Rubriek 1: Wat is X en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Voor producten geregistreerd voor gebruik bij vrouwen (ernstige verschijnselen van androgenisatie bij de vrouw, bijv. hirsutisme, alopecia androgenetica of acne en seborroe) met een dosering van 10 mg, dient de volgende tekst te worden toegevoegd na de indicatie:

Voor <indicaties> mag u alleen cyproteronacetaat 10 mg gebruiken wanneer er geen bevredigende resultaten zijn bereikt met geneesmiddelen die een lagere dosis van cyproteronacetaat bevatten of met andere behandelingen.

Voor producten geregistreerd voor gebruik bij vrouwen (ernstige verschijnselen van androgenisatie bij de vrouw, bijv. hirsutisme, alopecia androgenetica of acne en seborroe) met een dosering van 50 mg, dient de volgende tekst te worden toegevoegd na de indicatie:

Voor <indicaties> mag u alleen cyproteronacetaat 50 mg gebruiken wanneer er geen bevredigende resultaten zijn bereikt met geneesmiddelen die een lagere dosis van cyproteronacetaat bevatten of met andere behandelingen.

Voor producten geregistreerd ter vermindering van de geslachtsdrift bij seksuele aberraties bij volwassen mannen met een dosering van 50 mg, 100 mg of 300 mg/3 ml, dient het volgende te worden toegevoegd achter de vermelding van de indicatie:

Voor vermindering van seksuele opwinding bij 'afwijkende' geslachtsdrift (seksuele aberraties) mag u alleen cyproteronacetaat <50 mg/ 100 mg/ 300 mg/3 ml> gebruiken als uw arts van mening is dat andere interventies ongeschikt zijn.

Rubriek 2: Wanneer mag u dit middel niet <innemen> <gebruiken> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Voor alle indicaties dient een waarschuwing te worden toegevoegd of als volgt te worden gewijzigd:

Het gebruik van cyproteronacetaat is in verband gebracht met het ontstaan van een doorgaans goedaardige hersentumor (meningeoom). Het risico neemt vooral toe wanneer u het middel langere tijd gebruikt (meerdere jaren) of gedurende kortere tijd in hoge doses (25 mg per dag of meer). Als bij u een meningeoom wordt vastgesteld, zal uw arts uw behandeling met cyproteronacetaat stoppen (zie rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'). Als u verschijnselen opmerkt, zoals veranderingen in het gezichtsvermogen (bijvoorbeeld dubbelzien of wazig zien), gehoorverlies of oorsuizen, verlies van reuk, hoofdpijn die verergert met de tijd, geheugenverlies, epileptische aanvallen, zwakte in uw armen of benen, moet u dit onmiddellijk vertellen aan uw arts.

Geneesmiddelen die cyproteronacetaat in combinatie bevatten (cyproteronacetaat/ethinylestradiol en cyproteronacetaat/estradiolvaleraat)

Samenvatting van de productkenmerken

4.3 Contra-indicaties

De volgende zin dient toegevoegd te worden:

- **meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom**

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De volgende paragraaf dient toegevoegd te worden:

Meningeoom

Het optreden van meningeomen (enkelvoudige en meervoudige) is gemeld bij het gebruik van cyproteronacetaat, voornamelijk bij doses van 25 mg en hoger en bij langdurig gebruik (zie rubriek 5.1). Als bij een patiënt meningeoom wordt vastgesteld, moet elke behandeling met cyproteronacetaat, inclusief <fantasiennaam>, uit voorzorg worden gestopt.

Rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De volgende tekst dient toegevoegd te 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 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.

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet <innemen> <gebruiken> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

De volgende tekst dient te worden toegevoegd:

- **Als u een meningeoom heeft of ooit de diagnose meningeoom heeft gekregen (een in het algemeen goedaardige tumor van de weefsellaag tussen hersenen en schedel).**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

De volgende tekst dient te worden toegevoegd:

Voor hoge doses (25 mg of meer) van cyproteronacetaat is een verhoogd risico op een goedaardige hersentumor (meningeoom) gemeld. Als bij u meningeoom is vastgesteld, zal uw arts alle producten die cyproteronacetaat bevatten, inclusief <fantasiernaam>, als voorzorgsmaatregel stopzetten (zie rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?').