



נובמבר 2020

רופא/ה נכבד/ה,  
רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון:

**Androcur 10**

Tablets

Cyproterone Acetate 10mg

אנו מבקשים להודיעכם שהעלון לרופא והעלון לצרכן של התכשיר עודכנו.

ההתוויה המאושרת לתכשיר:

Anti androgen for moderate and severe signs of androgenization in the women.

בהודעה זו כללים העידכונים המהותיים בלבד. בפירוט שלהלן מופיע, מתוך כל פרק ששונה בעלונים, רק המידע שהתעדכן. תוספת טקסט מסומנת בקו תחתון.

### העדכונים בעלון לרופא

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

##### *General*

Before starting therapy, a thorough general (along with examining the urine for sugar) gynaecological examination (including an examination of the breasts and a cytological cervical smear) must be conducted for the differential diagnosis of androgenisation signs and to detect risk conditions. Pregnancy has to be ruled out due to the risk of feminising male foetuses.

Treatment has to be in combination with a suitable oestrogen or a suitable progestogen-oestrogen combination (oral contraceptive 'pill'), which supports the therapeutic effect of Androcur 10 mg in order to ensure necessary contraceptive protection and a good cycle control. Although cyproterone acetate also has a contraceptive effect in combination with an oestrogen or a suitable cyproterone acetate-oestrogen combination contraceptive, it should not be used exclusively for contraception but only used in women who have to be treated for their androgen-dependent skin disorders (see section 4.1). Women who are being treated with CPA in combination with an oestrogen and/or with a suitable oestrogen-progestogen combination, should not take any additional oral contraceptive during this treatment. Regular intake has to be observed in order to achieve contraceptive protection. All of the instructions have to be observed, which pertain to the oestrogen or progestin-oestrogen combination used.

##### *Absence of the withdrawal bleed*

The absence of a withdrawal bleed during the seven-day break may be an indication of pregnancy. Therefore, in such a case, combination treatment may only be resumed when pregnancy has been ruled out with certainty.



### *Liver*

The liver function should be monitored regularly during treatment. Liver function should be checked prior to the start of treatment, at regular intervals during treatment, as well as whenever symptoms or signs suggest hepatotoxicity. If the suspicion of hepatotoxicity has been confirmed, Androcur should be discontinued. Benign and malignant liver tumours, which may lead to life-threatening intra-abdominal haemorrhage, have been observed as a result of using Androcur. A liver tumour should be considered in the differential diagnosis when severe upper abdominal complaints, liver enlargement or signs of intra-abdominal haemorrhage occur.

### *Meninges*

~~The occurrence of (multiple) meningiomas has been reported in association with prolonged use (years) of cyproterone acetate at doses of 25 mg/day and more. If a patient treated with Androcur 10 mg is diagnosed with meningioma, treatment with Androcur 10 mg must be stopped (see section 4.3 Contraindications).~~

### Meningioma

The occurrence of meningiomas (single and multiple) has been reported in connection with the use of cyproterone acetate mainly at doses of 25 mg per day and over. The risk of meningioma increases with increasing cumulative doses of cyproterone acetate (see section 5.1). High cumulative doses can be attained by long-term use (several years) or in cases of shorter duration with high daily doses.

Patients should be monitored for meningioma in accordance with clinical practice. If a patient treated with Androcur 10 mg tablets is diagnosed with meningioma, treatment with Androcur 10 mg tablets and other medicinal products containing cyproterone acetate must be discontinued permanently (see section "Contraindications").

There is some evidence to indicate that the risk for meningioma may reduce following cessation of treatment with cyproterone acetate.

### *Carbohydrate metabolism*

Increased blood-sugar levels have been observed in diabetics treated with Androcur. Carbohydrate metabolism should, therefore, be monitored carefully in women with Diabetes mellitus before and regularly during treatment with Androcur since the required dose of oral antidiabetic drugs or insulin can change. (see section 4.3.).

### *Combination therapy: Procedure in the event of intermenstrual bleeding*

Treatment should not be interrupted in the event of bleeding during the week cycle. Spotting often subsides by itself. In the event of heavy or recurrent minor bleeding, a gynaecological examination is required to exclude organic disease.



*Adrenocortical function:* During treatment adrenocortical function should be checked regularly, as preclinical data suggest a possible suppression due to the corticoid-like effect of Androcur with high doses (see section 5.3).

Patients with the rare hereditary galactose intolerance, lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take Androcur 10 mg.

#### 4.8 Undesirable effects

The most commonly reported adverse drug reactions, (ADRs) in patients taking Androcur 10 mg are intermenstrual bleeding, weight gain and depression.

The most serious adverse drug reactions involved benign and malignant liver tumours, which may cause intra-abdominal haemorrhage.

The following table lists the adverse drug reactions, which have been reported in connection with Androcur 10 mg. They are based on post-marketing data and experience gained with Androcur, for which frequency cannot be estimated.

The best suited MedDRA terminology was used to describe any certain reaction, and its synonyms and associated diseases.

<b>System Organ Class MedDRA</b>	<b>Rare</b>	<b>Frequency not known (cannot be estimated from the available data)</b>
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (incl. cysts and polyps)	<u>Meningioma</u>	Benign and malignant liver tumours*
Immune system disorders		Hypersensitivity reactions
Metabolism and nutrition disorders		Weight gain Weight loss Rise in blood sugar in diabetics
Hepatobiliary disorders		Abnormal hepatic function Jaundice* Hepatitis*
Psychiatric disorders		Depression Decrease in libido Increase in libido



Gastrointestinal disorders		Intra-abdominal haemorrhage
Skin and subcutaneous tissue disorders		Skin reactions
Reproductive system and breast disorders		Pain, breast tenderness or breast enlargement, in particular at the start of treatment Irregular or absent menstrual bleeding Spotting*

\* For more information see section 4.4.

~~The occurrence of (multiple) meningiomas has been reported in association with prolonged use (years) of cyproterone acetate at doses of 25 mg/day and more.~~  
The occurrence of meningiomas (single and multiple) has been reported in connection with the use of cyproterone acetate (see section 4.4).

Stomach complaints and nausea have been commonly reported in connection with medicinal products, which contain cyproterone acetate as their active ingredient.

Furthermore, due to the concomitant administration of a suitable oestrogen or a suitable progestogen-oestrogen combination (oral contraceptive, 'pill'), the information, contained in the section, Undesirable effects, of the pertinent summary of product characteristics and package leaflet, has to be additionally observed.

Although cyproterone acetate also has a contraceptive effect in combination with an oestrogen or a suitable cyproterone acetate-oestrogen combination contraceptive, it should not be used exclusively for contraception but only used in women who have to be treated for their androgen-dependent skin disorders (see section 4.1). Women who are being treated with CPA in combination with an oestrogen and/or with a suitable oestrogen-progestogen combination, should not take any additional oral contraceptive during this treatment. Regular intake has to be observed in order to achieve contraceptive protection.

~~The best suited MedDRA terminology was used to describe any certain reaction, and its synonyms and associated diseases.~~

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the



medicinal product. Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form:

[/https://sideeffects.health.gov.il](https://sideeffects.health.gov.il)

## 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Anti-androgen, pure

ATC Code: G03 HA

The anti-androgen properties of CPA, the active ingredient of Androcur 10 mg, permits specific therapy of androgenisation in women. Pathological, androgen-dependent conditions such as hirsutism, androgenetic alopecia and increased sebaceous-gland function, seen in acne and seborrhoea, are favourably influenced by competitive inhibition of androgens at the target organs. Remission occurs independently of whether increased androgen values or increased peripheral sensitivity cause the disorder. The reduction of the androgen concentration, which results from the antigonadotropic property of cyproterone acetate, has an additional therapeutic effect.

CPA, which is also a potent progestogen, would result in reduced cycle control should it be administered continuously as a single drug. This can be diminished or avoided by combining it with an oestrogen or a suited progestogen-oestrogen product (oral contraceptive).

### Meningioma

Based on a French epidemiological cohort study, a cumulative dose-dependent relationship was observed between cyproterone acetate and meningiomas. This study was based on data from the French health insurance (CNAM) and included a population of 253,777 women, who were taking tablets of 50-100 mg cyproterone acetate. The incidence of meningioma treated by surgery or radiation therapy was compared between women exposed to high-dose cyproterone acetate (cumulative dose  $\geq 3$  g) and women with only low exposure to cyproterone acetate (cumulative dose  $< 3$  g). A correlation was revealed between the cumulative dose and occurrence.

<u>Cumulative dose of cyproterone acetate</u>	<u>Incidence rate (in patient years)</u>	<u>HR<sub>adi</sub> (95% CI)<sup>a</sup></u>
<u>Mild exposure (<math>&lt; 3</math> g)</u>	<u>4.5/100,000</u>	<u>Ref.</u>
<u>Exposure up to <math>\geq 3</math> g</u>	<u>23.8/100,000</u>	<u>6.6 [4.0-11.1]</u>
<u>12 to 36 g</u>	<u>26/100,000</u>	<u>6.4 [3.6-11.5]</u>
<u>36 to 60 g</u>	<u>54.4/100,000</u>	<u>11.3 [5.8-22.2]</u>
<u>more than 60 g</u>	<u>129.1/100,000</u>	<u>21.7 [10.8-43.5]</u>

\*Adjusted according to age as a time-dependent variable and oestrogen at start of application



A cumulative dose of, for example, 12 g may correspond to one year of treatment with 50 mg/day for 20 days per month.

## העדכונים בעלון לצרכן:

### 2. אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

- לפני התחלת הטיפול יש לעבור בדיקות כלליות כולל בדיקה גניקולוגית. יש לשלול בוודאות קיום הריון לפני התחלת הטיפול בתרופה. שימוש באנדרוקור 10 במהלך ההריון עלול לגרום להופעת סממנים נשיים בתינוקות ממין זכר.
- יש לשלב טיפול באנדרוקור 10 עם תרופה מתאימה המכילה אסטרוגן או שילוב של אסטרוגן ופרוגסטרון (אמצעי מניעה במתן דרך הפה "גלולה") בנשים אשר סיימו את שלב ההתבגרות המינית. זו הדרך היחידה להימנע מהפרעות במחזור החודשי, דימום בלתי סדיר ולהשיג את ההגנה הנחוצה של אמצעי מניעה.
- על-אף העובדה כי לציפרוטרון אצטאט (המרכיב הפעיל באנדרוקור 10) בשילוב עם אסטרוגן או בשילוב של פרוגסטרון ואסטרוגן יש השפעה מונעת הריון אין להשתמש בתרופה זו באופן בלעדי כאמצעי מניעה אלא רק כטיפול בנשים שיש להן בעיות עור המושפעות מאנדרוגן (ראי סעיף 1 "למה מיועדת התרופה?"). נשים המטופלות בציפרוטרון אצטאט בשילוב עם אסטרוגן ו/או שילוב מתאים של אסטרוגן ופרוגסטרון, לא צריכות לטול אמצעי מניעה נוסף ("גלולה") בזמן הטיפול.

#### **כיצד יש להגיב לדימומים בלתי צפויים:**

אין להפסיק את הטיפול בתרופה במקרה של דימום קל בלתי צפוי במהלך שלושת השבועות של הטיפול המשולב. יחד עם זאת, עליך להתייעץ עם הרופא במקרה של דימומים כבדים.

#### **מה עלייך לעשות במידה והמחזור החודשי אינו מופיע?**

במקרה הנדיר בו המחזור החודשי אינו מגיע במהלך שבעת ימי ההפסקה (ללא גלולת) עלייך להפסיק את הטיפול ולהודיע על כך לרופא. אין להמשיך לטול את הטבלות לפני שהרופא שולל הריון בודאות.

#### **כבד**

- עלייך להודיע לרופא באופן מיידי במידה והסימפטומים הבאים מופיעים:
  - תחושה כללית של חול, חום, בחילה, הקאות, חוסר תיאבון, גרד בכל הגוף, צהבת המקבלת ביטוי בעור ועינים צהובים, צואה בצבע בהיר ושתן בצבע כהה. סימפטומים אלו עלולים להעיד על פגיעה בכבד, כולל דלקת (הפטיטיס).
  - הפרעות בתפקודי כבד אשר חלקן חמורות (צהבת, דלקת בכבד) ניצפו במטופלות שטופלו באנדרוקור 10. הפרעות בתפקודי כבד תלויות במינון ובדרך כלל מתפתחות במהלך מספר חודשים לאחר תחילת הטיפול. מסיבה זו הרופא יבדוק את תפקודי הכבד בתחילת הטיפול ובפרקי זמן קבועים במהלך הטיפול, במיוחד אם קיימים סימנים העלולים להצביע על נזק לכבד. הרופא יפסיק את הטיפול עם אנדרוקור 10 במידה ואכן קיים נזק לכבד.
  - כאב בלתי רגיל באזור רום הבטן אשר אינו חולף מעצמו תוך זמן קצר. כאב זה יכול להוות אינדיקציה לגידול שפיר או ממאיר בכבד עם דימום תוך בטני מסכן חיים.

#### **סוכרת**

עלייך להודיע לרופא במידה והינך סובלת מסוכרת כיוון שיתכן ויהיה צורך להתאים מחדש את התרופות לטיפול בסוכרת. מסיבה זו יש לנטר מקרוב את הסוכרת במהלך הטיפול עם אנדרוקור 10 (ראי גם בסעיף 2 "אין להשתמש בתכשיר אם").



## מנינגיומה

שמוש בציפרטרון אצטאט מקושר עם הארעות של גידול מח שהינו בדר"כ שפיר (מנינגיומה). הסיכון לכך עולה במיוחד אם הינך משתמשת בציפרטרון אצטאט לאורך תקופה ארוכה (שנים) או למשך זמן קצר במינונים גבוהים (25 מ"ג ליום ומעלה). אם אובחנת עם מנינגיומה, הרופא שלך יפסיק את הטיפול עם ציפרטרון אצטאט (אנא ראה סעיף מספר 2 "אין להשתמש בתרופה אם"). אנא דווחי לרופא שלך באופן מיידי אם הינך מבחינה בתסמינים הבאים: הפרעות בראייה (לדוגמא ראייה כפולה או טשטוש ראייה). אבדן שמיעה או צלצולים באוזניים, אובדן ריח, כאבי ראש המחמירים עם הזמן, אובדן זכרון, פרכוסים ותחושה של חולשה ברצועות או ברגליים.

## **4. תופעות לוואי**

כמו לכל תרופה, השימוש באנדרוקור 10 עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשות. אל תבהלי למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבל מאף אחת מהן. תופעות הלוואי הנפוצות ביותר בקרב המטופלות באנדרוקור 10 הן דימומים בין מחזורים, השמנה ודיכאון. תופעות הלוואי החמורות ביותר הן גידולים שפירים וממאירים בכבד אשר עלולים לגרום לדימומים תוך בטניים מסכני חיים.

**עליך לידע את הרופא באופן מיידי**, במידה ואחת מתופעות הלוואי הבאות מתרחשות: תחושה כללית של חולי, חום, בחילה, הקאות, חוסר תיאבון, גרד בכל הגוף, צהבת המקבלת ביטוי בעור ובעינים צהובים, צואה בצבע בהיר ושתן בצבע כהה. אל עשויים להיות סימנים לנזק בכבד, כולל דלקת בכבד. כאב בלתי רגיל באזור הום הבטן אשר אינו חולף מעצמו תוך זמן קצר. כאב זה יכול להוות אינדיקציה לגידול שפיר או ממאיר בכבד עם דימום תוך בטני מסכן חיים. ראי מידע נוסף בסעיף 2 "כבד".

תופעות הלוואי הבאות דווחו בהקשר לטיפול באנדרוקור 10, לא ניתן להסיק את התדירות מהנתונים הקיימים: גידולים שפירים וממאירים בכבד (למידע נוסף ראי בסעיף 2 "לפני השימוש בתרופה" ו-"אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה"), תגובות אלרגיה (רגישות יתר), עליה או ירידה במשקל, עליה ברמת הסוכר בדם בסוכרת, הפרעות בתפקודי הכבד, צהבת, דלקות בכבד, דיכאון, ירידה בחשק המיני (ליבידו), עליה בחשק המיני (ליבידו), דימום תוך בטני (למידע נוסף ראי בסעיף 2 "לפני השימוש בתרופה" ו-"אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה"), תגובות בעור, כאב, רגישות או גדילה של השדיים, במיוחד בתחילת הטיפול, מחזור בלתי סדיר או העדר מחזור, כתמי דם (למידע נוסף ראי בסעיף 2 "לפני השימוש בתרופה" ו-"אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה").

מקרים של מנינגיומה (בדרך כלל זהו גידול שפיר של קרום המוח) דווחו בהקשר עם טיפולים ממושכים (שנים) עם אנדרוקור 10, במינונים של 25 מ"ג ויותר ליום (אנא ראי גם סעיף 2) (תדירות: נדיר). תלונת על כאבי בטן ובחילה דווחו בדרך כלל בהקשר עם תרופות המכילות ציפרטרון אצטאט, החומר הפעיל באנדרוקור 10.

**אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה או כאשר את סובלת מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון זה, עליך להתייעץ עם הרופא.**

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור: <https://sideeffects.health.gov.il>



העלון לרופא והעלון לצרכנית נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:  
<https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp>  
ניתן לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת באייר ישראל, רח' החרש 36 הוד השרון, טלפון: 09-7626700.

בברכה,  
באייר ישראל