



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27. März 2020  
EMA/147755/2020

## Beschränkung der Anwendung von Cyproteron aufgrund Meningeom-Risikos

Am 13. Februar 2020 empfahl der Sicherheitsausschuss der EMA (PRAC), Arzneimittel mit täglichen Cyproteron-Dosen in Höhe von 10 mg oder mehr zur Behandlung androgenabhängiger Erkrankungen, wie etwa Hirsutismus (übermäßiger Haarwuchs), Alopezie (Haarschwund), Akne und Seborrhö (Schmerfluss, übermäßig ölige Haut), nur anzuwenden, wenn andere Behandlungsoptionen, einschließlich Behandlung mit niedrigeren Dosen, versagt haben. Sobald höhere Dosen zu wirken beginnen, sollte die Dosis schrittweise auf die niedrigste wirksame Dosis gesenkt werden.

Die Arzneimittel sollten zur Senkung des Sexualtriebs bei Sexualdeviationen bei Männern nur angewendet werden, wenn andere Behandlungsoptionen nicht geeignet sind.

Es besteht keine Änderung hinsichtlich der Anwendung der Arzneimittel bei Männern mit Prostatakarzinom.

Die Empfehlungen beruhen auf einer Überprüfung des Risikos im Zusammenhang mit Cyproteron für einen seltenen Tumor, der als Meningeom bezeichnet wird. Insgesamt tritt diese Nebenwirkung selten auf: sie kann je nach Dosis und Dauer der Behandlung zwischen 1 und 10 von 10 000 Behandelten betreffen. Das Risiko steigt mit zunehmender kumulativer Dosis (die Gesamtmenge des Arzneimittels, die ein Patient im Laufe der Zeit eingenommen hat).

Die verfügbaren Daten weisen nicht auf ein Risiko bei niedrigdosierten Cyproteron-Arzneimitteln hin, die 1 oder 2 Milligramm Cyproteron in Kombination mit Ethinylestradiol oder Estradiolvalerat enthalten und zur Behandlung von Akne oder Hirsutismus oder zur Empfängnisverhütung oder als Hormonsubstitution angewendet werden. Allerdings sollten sie als Vorsichtsmaßnahme nicht bei Personen angewendet werden, die ein Meningeom haben oder hatten. Diese Beschränkung besteht bereits für die höherdosierten Arzneimittel.

Ärzte sollten Patienten im Hinblick auf Symptome eines Meningeoms überwachen. Hierzu zählen Veränderungen des Sehvermögens, Hörverlust oder Ohrgeräusche, Verlust des Geruchssinns, Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Anfälle oder Schwäche in Armen und Beinen. Wenn bei einem Patienten ein Meningeom diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit Cyproteron dauerhaft beendet werden.

Als Teil der laufenden Überwachung der Sicherheit der Arzneimittel müssen Unternehmen, die Arzneimittel mit 10 mg oder mehr Cyproteron in den Verkehr bringen, eine Studie zum Bewusstsein der Ärzte im Hinblick auf das Meningeom-Risiko und Vorgehensweisen zu dessen Vorbeugung durchführen.

---

**Official address** Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

**Address for visits and deliveries** Refer to [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Send us a question** Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Meningeome sind seltene Tumoren der Häute, die das Gehirn und das Rückenmark umgeben. Sie sind in der Regel nicht bösartig und werden nicht als Krebs erachtet, aber aufgrund ihrer Lage in und um Gehirn und Rückenmark können Meningeome schwere Probleme verursachen.

Die Empfehlung des PRAC wurde von der CMDh<sup>1</sup> im Konsens angenommen und wird direkt auf nationaler Ebene umgesetzt.

### **Informationen für Patienten**

- Bei Arzneimitteln, die Cyproteron enthalten, besteht ein Risiko für Meningeome (nicht krebsartige Gehirntumoren). Das Risiko, das sehr gering ist, tritt insbesondere auf, wenn die Arzneimittel in hohen Dosen (täglich 25 mg oder mehr) angewendet werden.
- Bei einigen Anwendungen (übermäßiges Haarwachstum, Haarschwund, Akne und ölige Haut) sollten Arzneimittel, die 10 mg oder mehr Cyproteron enthalten, nur verabreicht werden, wenn andere Behandlungsoptionen, einschließlich niedriger dosierter Cyproteron-Arzneimittel, keine Wirkung gezeigt haben oder nicht angewendet werden können. Sobald sie zu wirken beginnen, sollte die Dosis schrittweise auf die niedrigste wirksame Dosis gesenkt werden.
- Cyproteronhaltige Arzneimittel sollten zur Senkung des Sexualtriebs bei sexuellen Abweichungen bei Männern nur angewendet werden, wenn andere Behandlungsoptionen nicht geeignet sind.
- Obwohl es keine Belege für ein Risiko bei niedrigdosierten Arzneimitteln mit Cyproteron in Kombination mit Ethinylestradiol und Estradiolvalerat gibt, sollten diese Arzneimittel als Vorsichtsmaßnahme nicht bei Personen angewendet werden, die ein Meningeom haben oder hatten. Für höherdosierte cyproteronhaltige Arzneimittel besteht bereits eine Anwendungsbeschränkung bei Meningeom.
- Es besteht keine Änderung hinsichtlich der Anwendung von Cyproteron-Arzneimitteln bei Männern mit Prostatakarzinom.
- Wenn Sie ein Cyproteron-Arzneimittel einnehmen und Fragen zu Ihrer Behandlung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Ihren Apotheker.

### **Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe**

- Im Zusammenhang mit der Anwendung von Cyproteronacetat wurde über das Auftreten von (einzelnen oder mehreren) Meningeomen berichtet, vor allem bei Dosen ab 25 mg/Tag.
- Das Risiko steigt mit zunehmender kumulativer Dosis von Cyproteronacetat. Die meisten Fälle wurden nach verlängerter Exposition (mehrere Jahre) gegenüber hohen Dosen von Cyproteron (25 mg pro Tag und höher) berichtet.
- Arzneimittel, die 10 mg oder mehr Cyproteron enthalten, sollten zur Behandlung von Hirsutismus, androgenetischer Alopezie, Akne und Seborrhö nur angewendet werden, wenn andere Behandlungsoptionen nicht gewirkt haben, wozu auch niedrigdosierte cyproteronhaltige Arzneimittel, z. B. Cyproteronacetat 2 mg/Ethinylestradiol 35 Mikrogramm, gehören können. Nach klinischer Besserung sollte die Dosis schrittweise auf die niedrigste wirksame Dosis gesenkt werden.
- Cyproteron-Arzneimittel sollten bei Männern zur Senkung des Sexualtriebs bei Sexualdeviationen nur angewendet werden, wenn andere Behandlungen nicht geeignet sind.

---

<sup>1</sup> Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel

- Angehörige der Gesundheitsberufe sollten Patienten im Hinblick auf klinische Zeichen und Symptome eines Meningeoms gemäß der klinischen Praxis überwachen. Die Symptome können unspezifisch sein und Veränderungen des Sehvermögens, Hörverlust oder Ohrgeräusche, Verlust des Geruchssinns, sich im Laufe der Zeit verschlimmernde Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Krämpfe und Schwäche in den Extremitäten umfassen.
- Wenn bei einem mit Cyproteronacetat behandelten Patienten ein Meningeom diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit allen cyproteronhaltigen Arzneimitteln dauerhaft beendet werden.
- Cyproteronacetat (1 und 2 mg) in Kombination mit Ethinylestradiol oder Estradiolvalerat ist bei Patienten mit bestehendem Meningeom oder Meningeom in der Vorgeschichte kontraindiziert. Höherdosierte Cyproteron-Arzneimittel verfügen bereits über diese Kontraindikation.
- Es besteht keine Änderung hinsichtlich der Anwendung cyproteronhaltiger Arzneimittel bei Männern mit Prostatakarzinom. Diese Arzneimittel werden als antiandrogene Behandlung bei inoperablem Prostatakarzinom angewendet, einschließlich zur Prävention des anfänglichen „Flare-ups“ bei der Behandlung mit LHRH-Agonisten (LHRH = luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon).
- Der Zusammenhang zwischen Cyproteronacetat und Meningeomen wurde erstmals im Jahr 2009 in den Produktinformationen von Arzneimitteln mit täglichen Cyproteron-Dosen in Höhe von 10 mg oder mehr mit einer Kontraindikation bei Personen mit Meningeom in der Vorgeschichte aufgenommen.
- Die Überprüfung umfasste die aktuellen Ergebnisse einer französischen epidemiologischen Studie, die einen von der kumulativen Dosis abhängigen Zusammenhang zwischen Cyproteronacetat und Meningeomen nachwies ([Weill et al.](#)), sowie eine Analyse der französischen Arzneimittel-Agentur ANSM von Fällen von Meningeom im Zusammenhang mit der Anwendung von Cyproteron in Frankreich. Kürzlich veröffentlichte Literatur sowie Analysen aus der EU-Datenbank zu unerwünschten Ereignissen, EudraVigilance, wurden ebenfalls berücksichtigt.

Es wird zu gegebener Zeit eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) gesendet, die das Arzneimittel verschreiben, ausgeben oder verabreichen. Die direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal wird zudem auf einer [spezifischen Seite](#) auf der Website der EMA veröffentlicht.

---

## Weitere Informationen über das Arzneimittel

Cyproteron ist ein antiandrogenes Arzneimittel. Dies bedeutet, dass es die Wirkung von Androgenen, eine Art von Geschlechtshormon, das sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu finden ist, blockiert. Es wirkt außerdem in der gleichen Weise wie ein anderes Geschlechtshormon, das als Progesteron bezeichnet wird. Cyproteronhaltige Arzneimittel sind als Tabletten (10 mg, 50 mg, und 100 mg) sowie als Injektionslösung (300 mg/3 ml) erhältlich. Cyproteronhaltige Arzneimittel werden zur Behandlung verschiedener androgenabhängiger Erkrankungen angewendet, wie etwa Hirsutismus (übermäßiger Haarwuchs), Alopezie (Haarschwund), Akne und Prostatakarzinom sowie zur Senkung des Sexualtriebs bei Sexualdeviationen bei Männern. Sie werden außerdem zur Empfängnisverhütung und als Hormonersatztherapie angewendet. Cyproteronhaltige Arzneimittel enthalten entweder Cyproteron alleine oder Cyproteron in niedriger Dosis in Kombination mit einem Östrogen (einer dritten Art von Geschlechtshormon).

Cyproteron wurde in der EU ab den 1970er Jahren über nationale Verfahren zugelassen und ist auf Verschreibung unter verschiedenen Handelsnamen erhältlich.

## Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung cyproteronhaltiger Arzneimittel wurde am 11. Juli 2019 auf Anfrage Frankreichs gemäß [Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG](#) eingeleitet.

Die Überprüfung erfolgte zunächst durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), den für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach.

Die PRAC-Empfehlung wurde an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet, die die Empfehlung am 26. März 2020 im Konsens annahm. Die CMDh ist ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert. Sie ist für die Harmonisierung der Sicherheitsstandards für Arzneimittel zuständig, die über nationale Verfahren zugelassen sind.

Die Empfehlung des PRAC wird nun von den EU-Mitgliedstaaten, Island, Liechtenstein, Norwegen und dem Vereinigten Königreich<sup>2</sup> umgesetzt.

---

<sup>2</sup> Seit dem 1. Februar 2020 ist das Vereinigte Königreich kein EU-Mitgliedstaat mehr. Allerdings gilt für das Vereinigte Königreich während des Übergangszeitraums weiterhin das EU-Recht.