

Anhang III

Änderungen der relevanten Abschnitte der Produktinformation

Hinweis:

Diese Änderungen in den relevanten Abschnitten der Produktinformation sind das Ergebnis des Referrals.

Die Produktinformation wird anschließend von den zuständigen Behörden der Mitgliedsstaaten, gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit dem Referenzmitgliedstaat, gemäß den in Kapitel 4 von Titel III der Richtlinie 2001/83/EG beschriebenen Verfahren aktualisiert werden.

Die vorhandenen Produktinformationen werden geändert (nach Bedarf Einfügung, Ersatz oder Löschung des Texts), um dem nachstehend aufgeführten vereinbarten Wortlaut zu entsprechen.

Arzneimittel, die nur Cyproteron enthalten

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.1 Anwendungsgebiete

Für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Frauen zugelassen sind (schwere Anzeichen einer Androgenisierung bei Frauen, z. B. Hirsutismus, androgenetische Alopezie oder Akne und Seborrhoe), die 10 mg Cyproteronacetat enthalten, sollte nach der Indikation der folgende Wortlaut hinzugefügt werden:

Cyproteronacetat 10 mg ist für <Anwendungsgebiete> angezeigt, wenn mit cyproteronhaltigen Arzneimitteln mit niedriger Dosis oder mit anderen Behandlungsoptionen keine zufriedenstellenden Ergebnisse erreicht werden konnten.

Für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Frauen zugelassen sind (schwere Anzeichen einer Androgenisierung bei Frauen, z. B. Hirsutismus, androgenetische Alopezie oder Akne und Seborrhoe), die 50 mg Cyproteronacetat enthalten, sollte nach der Indikation der folgende Wortlaut hinzugefügt werden:

Cyproteronacetat 50 mg ist für <Anwendungsgebiete> angezeigt, wenn mit cyproteronhaltigen Arzneimitteln mit niedriger Dosis oder mit anderen Behandlungsoptionen keine zufriedenstellenden Ergebnisse erreicht werden konnten.

Für Arzneimittel, die zur Verringerung des Sexualtriebs bei erwachsenen Männern zugelassen sind, die 50 mg, 100 mg oder 300 mg / 3 ml Cyproteronacetat enthalten, sollte nach dem Wortlaut der Indikation folgendes hinzugefügt werden:

Zur Triebdämpfung bei Hypersexualität und Sexualdeviationen kann Cyproteronacetat <50 mg/100 mg/300 mg/3ml > angewendet werden, wenn andere Therapien als ungeeignet angesehen werden.

Für die Indikation Prostatakrebs, einschließlich der Verhinderung des anfänglichen Flare-Phänomens bei der Behandlung mit LHRH-Agonisten, bleibt der Wortlaut unverändert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Frauen zugelassen sind (schwere Anzeichen einer Androgenisierung bei Frauen, z. B. Hirsutismus, androgenetische Alopezie oder Akne und Seborrhoe), die mit 10 mg dosiert wurden, sollte der folgende Wortlaut nach der Indikation nur in Mitgliedstaaten hinzugefügt / überarbeitet werden, in denen Cyproteronacetat 2 mg / Ethinylestradiol 35 µg für ähnliche Indikationen wie Cyproteron 10 mg zugelassen ist:

Nach Besserung der Symptomatik sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, was Cyproteronacetat 2 mg/Ethinylestradiol 35 µg einschließen kann.

Für Arzneimittel, die zur Verringerung des Sexualtriebs bei erwachsenen Männern zugelassen sind, die 50 mg, 100 mg oder 300 mg / 3 ml Cyproteronacetat enthalten, sollte nach dem Wortlaut der Dosierung folgendes hinzugefügt/angepasst werden:

Die Behandlungsdauer mit Cyproteronacetat sollte individuell festgelegt werden. Wenn ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht wird, sollte die therapeutische Wirkung mit der niedrigstmöglichen Dosis aufrechterhalten werden. Eine Änderung der Dosis oder Absetzen von Cyproteronacetat sollte schrittweise erfolgen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für alle Anwendungsgebiete sollte ein Warnhinweis wie folgt hinzugefügt oder überarbeitet werden:

Meningeom:

In Verbindung mit der Anwendung von Cyproteronacetat wurde über das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel) hauptsächlich bei Dosen von 25 mg pro Tag und darüber berichtet. Das Risiko eines Meningeoms steigt mit zunehmenden kumulativen Dosen von Cyproteronacetat (siehe Abschnitt 5.1). Hohe kumulative Dosen können durch langfristige Anwendung (mehrere Jahre) oder bei kürzerer Dauer durch hohe Tagesdosen erreicht werden.

Patienten sollten gemäß klinischer Praxis auf Meningeome überwacht werden. Wenn bei einem mit <Phantasiebezeichnung> behandelten Patienten ein Meningeom diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> und anderen cyproteronacetathaltigen Arzneimitteln dauerhaft beendet werden (siehe Abschnitt „Gegenanzeigen“).

Einige Belege deuten darauf hin, dass das Risiko für ein Meningeom nach Beendigung der Behandlung mit Cyproteronacetat sinken könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sollten wie folgt hinzugefügt oder überarbeitet werden:

Meningeom – Häufigkeit: Selten.

Der folgende Satz sollte wie folgt hinzugefügt oder überarbeitet werden:

Über das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel) wurde in Verbindung mit der Anwendung von Cyproteronacetat berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Der folgende Wortlaut sollte hinzugefügt werden:

Meningeom:

Basierend auf einer französischen epidemiologischen Kohortenstudie wurde eine kumulative, dosisabhängige Beziehung zwischen Cyproteronacetat und Meningeomen beobachtet. Diese Studie basierte auf Daten der französischen Krankenkasse (CNAM) und umfasste eine Population von 253.777 Frauen, die Tabletten mit 50-100 mg Cyproteronacetat einnahmen. Die Inzidenz eines mittels Operation oder Strahlentherapie behandelten Meningeoms wurde zwischen Frauen, die hochdosiertem Cyproteronacetat (kumulative Dosis ≥ 3 g) und Frauen, die lediglich einer geringen Exposition gegenüber Cyproteronacetat ausgesetzt waren (kumulative Dosis < 3 g), verglichen. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und dem Auftreten gezeigt.

<u>Kumulative Dosis von Cyproteronacetat</u>	<u>Inzidenzrate (in Patienten-Jahren)</u>	<u>HR_{adj.} (95% KI)^a</u>
<u>Leicht exponiert (<3 g)</u>	<u>4,5/100.000</u>	<u>Ref.</u>
<u>Exponiert zu ≥3 g</u>	<u>23,8/100.000</u>	<u>6,6 [4,0-11,1]</u>
<u>12 bis 36 g</u>	<u>26/100.000</u>	<u>6,4 [3,6-11,5]</u>
<u>36 bis 60 g</u>	<u>54,4/100.000</u>	<u>11,3 [5,8-22,2]</u>
<u>mehr als 60 g</u>	<u>129,1/100.000</u>	<u>21,7 [10,8-43,5]</u>

^a **Adjustiert nach Alter als zeitabhängige Variable und Estrogen bei Anwendungsbeginn**

Eine kumulative Dosis von beispielsweise 12 g kann einem Behandlungsjahr mit 50 mg/Tag für 20 Tage pro Monat entsprechen.

Packungsbeilage

Abschnitt 1: Was ist X und wofür wird es angewendet?

Für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Frauen zugelassen sind (schwere Anzeichen einer Androgenisierung bei Frauen, z. B. Hirsutismus, androgenetische Alopezie oder Akne und Seborrhoe), die 10 mg Cyproteronacetat enthalten, sollte nach der Indikation der folgende Wortlaut hinzugefügt werden:

Bei <Anwendungsgebiete> sollten Sie Cyproteronacetat 10 mg nur dann einnehmen, wenn mit niedrig dosierten cyproteronacetathaltigen Arzneimitteln oder anderen Behandlungen keine zufriedenstellenden Ergebnisse erreicht werden konnten.

Für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Frauen zugelassen sind (schwere Anzeichen einer Androgenisierung bei Frauen, z. B. Hirsutismus, androgenetische Alopezie oder Akne und Seborrhoe), die 50 mg Cyproteronacetat enthalten, sollte nach der Indikation der folgende Wortlaut hinzugefügt werden:

Bei <Anwendungsgebiete> sollten Sie Cyproteronacetat 50 mg nur dann einnehmen, wenn mit niedrig dosierten cyproteronacetathaltigen Arzneimitteln oder anderen Behandlungen keine zufriedenstellenden Ergebnisse erreicht werden konnten.

Für Arzneimittel, die zur Verringerung des Sexualtriebs bei erwachsenen Männern zugelassen sind, die 50 mg, 100 mg oder 300 mg / 3 ml Cyproteronacetat enthalten, sollte nach dem Wortlaut der Indikation folgendes hinzugefügt werden:

Bei <Anwendungsgebiete> sollten Sie Cyproteronacetat 50/300 mg nur dann anwenden, wenn Ihr Arzt andere Behandlungsmaßnahmen als ungeeignet ansieht.

Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt oder überarbeitet werden:

Die Anwendung von Cyproteronacetat steht in Verbindung mit der Entstehung eines normalerweise gutartigen Gehirntumors (Meningeom). Das Risiko hierfür steigt insbesondere dann an, wenn Sie Cyproteronacetat über längere Zeit (Jahre) anwenden oder bei kürzerer Dauer in hohen Dosen (täglich 25 mg und mehr). Wenn bei Ihnen ein Meningeom festgestellt wird, wird Ihr Arzt die Behandlung mit Cyproteronacetat beenden (siehe Abschnitt „Cyproteronacetat darf nicht eingenommen werden“). Wenn Sie folgende Symptome bemerken, müssen Sie sofort Ihren Arzt informieren: Sehstörungen (zum Beispiel Doppelsehen oder verschwommene Sicht), Hörverlust oder Klingeln in den Ohren, Verlust des Geruchssinns, stetig schlimmer werdende Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle, Schwächegefühl in Armen oder Beinen.

Arzneimittel, die Cyproteronacetat in Kombination enthalten (Cyproteronacetat / Ethinylestradiol und Cyproteronacetat / Estradiolvalerat)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.3 Gegenanzeigen

Der folgende Satz sollte hinzugefügt werden:

- **Meningeom oder Meningeom in der Anamnese**

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der folgende Paragraph sollte hinzugefügt werden:

Meningeom:

Das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel) wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Cyproteronacetat berichtet, insbesondere bei hohen Dosen von 25 mg pro Tag und darüber sowie bei längerer Anwendung (siehe Abschnitt 5.1). Wenn bei einem Patienten die Diagnose Meningeom gestellt wird, muss jedes cyproteronacetathaltige Arzneimittel, einschließlich <Phantasiebezeichnung>, vorsichtshalber abgesetzt werden.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Der folgende Wortlaut sollte hinzugefügt werden:

Meningeom

Basierend auf einer französischen epidemiologischen Kohortenstudie wurde eine kumulative, dosisabhängige Beziehung zwischen Cyproteronacetat und Meningeomen beobachtet. Diese Studie basierte auf Daten der französischen Krankenkasse (CNAM) und umfasste eine Population von 253.777 Frauen, die 50-100 mg Cyproteron-Tabletten einnahmen. Die Inzidenz eines mittels Operation oder Strahlentherapie behandelten Meningeoms wurde zwischen Frauen, die hochdosiertem Cyproteronacetat (kumulative Dosis ≥ 3 g), und Frauen, die lediglich einer geringen Exposition gegenüber Cyproteronacetat (kumulative Dosis < 3 g) ausgesetzt waren, verglichen. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und dem Auftreten gezeigt.

Kumulative Dosis von Cyproteronacetat	Inzidenzrate (in Patienten-Jahren)	HR_{adj} (95% KI)^a
Leicht exponiert (<3 g)	4,5/100.000	Ref.
Exponiert zu ≥ 3 g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 bis 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 bis 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
mehr als 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

^a Adjustiert nach Alter als zeitabhängige Variable und Estrogen bei Anwendungsbeginn

Eine kumulative Dosis von beispielsweise 12 g kann einem Behandlungsjahr mit 50 mg/Tag für 20 Tage pro Monat entsprechen.

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von < X > beachten?

X < darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden<

Der folgende Wortlaut sollte hinzugefügt werden:

- **Wenn Sie ein Meningeom haben oder bereits früher ein Meningeom (ein normalerweise gutartiger Tumor in der Gewebeschicht zwischen Gehirn und Schädel) festgestellt wurde.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Der folgende Wortlaut sollte hinzugefügt werden:

Für höhere Dosen von Cyproteronacetat (25 mg pro Tag und darüber) wurde ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines gutartigen Gehirntumors (Meningeom) berichtet. Wird bei Ihnen ein Meningeom festgestellt, wird Ihr Arzt alle cyproteronacetathaltigen Arzneimittel vorsichtshalber absetzen, einschließlich <Phantasiebezeichnung> (siehe Abschnitt „<Phantasiebezeichnung> darf nicht eingenommen werden“).