

Annexe III

Modifications des rubriques concernées des informations sur le produit

Remarque :

Ces modifications apportées aux rubriques concernées du Résumé des Caractéristiques du Produit et de la notice sont le résultat de la procédure d'arbitrage.

Les informations sur le produit peuvent ensuite être mises à jour par les autorités compétentes des États membres, en lien avec l'État membre de référence, le cas échéant, conformément aux procédures énoncées au chapitre 4 du titre III de la directive 2001/83/CE.

Les informations sur le produit existantes devront être modifiées (ajout, remplacement ou suppression du texte, selon le cas) de façon à refléter le libellé adopté, présenté ci-dessous.

Médicaments contenant uniquement de la cyprotérone

Résumé des caractéristiques du produit

4.1 Indications thérapeutiques

Pour les *médicaments dont l'utilisation est autorisée chez la femme* (signes sévères d'androgénisation chez la femme, par exemple hirsutisme, alopecie androgénétique ou acné et séborrhée) dosés à 10 mg, le libellé suivant doit être ajouté après l'indication :

Pour <indications>, l'acétate de cyprotérone à 10 mg est indiqué lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants.

Pour les *médicaments dont l'utilisation est autorisée chez la femme* (signes sévères d'androgénisation chez la femme, par exemple hirsutisme, alopecie androgénétique ou acné et séborrhée) dosés à 50 mg, le libellé suivant doit être ajouté après l'indication :

Pour <indications>, l'acétate de cyprotérone à 50 mg est indiqué lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants.

Pour les *médicaments autorisés pour la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies chez les hommes adultes* dosés à 50 mg, 100 mg ou 300 mg/3 ml, le libellé suivant doit être ajouté après l'indication :

Pour la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies chez l'homme, l'acétate de cyprotérone à <50 mg/100 mg/300 mg/3 ml> peut être utilisé lorsque les autres traitements sont jugés inappropriés.

Pour l'indication dans le cancer de la prostate, y compris la prévention de la poussée initiale dans le traitement avec des agonistes de la LHRH, le libellé reste inchangé.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour les *médicaments dont l'utilisation est autorisée chez la femme* (signes sévères d'androgénisation chez la femme, par exemple hirsutisme, alopecie androgénétique ou acné et séborrhée) dosés à 10 mg, le libellé suivant doit être ajouté/modifié après l'indication uniquement dans les Etats Membres où l'acétate de cyprotérone 2 mg/éthinyloestradiol 35 µg est indiqué pour des indications similaires à la cyprotérone à 10 mg :

En cas d'amélioration clinique, la dose efficace la plus faible doit être utilisée, pouvant inclure l'acétate de cyprotérone 2 mg/éthinyloestradiol 35 µg.

Pour les médicaments autorisés pour la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies chez les hommes adultes dosés à 50 mg, 100 mg ou 300 mg/3 ml, le libellé suivant doit être ajouté/corrigé après la posologie :

La durée du traitement par l'acétate de cyprotérone doit être définie au cas par cas. Une fois qu'un résultat satisfaisant a été obtenu, l'effet thérapeutique doit être maintenu en utilisant la plus faible dose possible. Un changement de dose ou l'arrêt de l'acétate de cyprotérone doit se faire progressivement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour toutes les indications, une mise en garde doit être ajoutée ou modifiée de la façon suivante :

Méningiome :

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone principalement à des doses de 25 mg et plus. Le risque de méningiome s'accroît avec l'augmentation des doses cumulées d'acétate de cyprotérone (voir rubrique 5.1). De fortes doses cumulées peuvent être atteintes en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) ou sur une plus courte durée avec de fortes doses quotidiennes. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour le suivi et la détection de méningiomes conformément à la pratique clinique. Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par <nom du médicament>, le traitement par <nom du médicament> et les autres médicaments contenant de la cyprotérone devront être arrêtés définitivement (voir rubrique « Contre-indications »). Certaines données montrent que le risque de méningiome pourrait diminuer après l'arrêt du traitement par la cyprotérone.

4.8 Effets indésirables

L'effet indésirable suivant doit être ajouté ou modifié de la façon suivante :

Méningiome – fréquence rare.

Le libellé suivant doit être ajouté ou modifié de la façon suivante :

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone (voir rubrique 4.4).

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le libellé suivant doit être ajouté :

Méningiome

Sur la base des résultats d'une étude épidémiologique française de cohorte, une association, dépendante de la dose cumulée, entre l'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome a été observée. Cette étude s'est appuyée sur les données de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) et a inclus une population de 253 777 femmes utilisatrices de comprimés de cyprotérone à 50 mg - 100 mg. L'incidence des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie a été comparée entre les femmes exposées à l'acétate de cyprotérone à forte dose (dose cumulée ≥ 3 g) et les femmes faiblement exposées à l'acétate de cyprotérone (dose cumulée < 3 g). Une relation entre la dose cumulée et le niveau de risque a été mise en évidence.

Dose cumulée d'acétate de cyprotérone	Taux d'incidence (en patient-années)	HR _{ajusté} (IC à 95%) ^a
Faiblement exposé (<3 g)	4,5/100 000	Réf.
Exposé à ≥ 3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 à 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]

36 à 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
Plus de 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

^a Ajusté en fonction de l'âge comme variable dépendante du temps et des œstrogènes à l'inclusion

Une dose cumulée de 12 g peut correspondre, par exemple, à un an de traitement à 50 mg/jour pendant 20 jours chaque mois.

Notice

Rubrique 1 : Qu'est-ce que X et dans quels cas est-il utilisé ?

Pour les médicaments dont l'utilisation est autorisée chez la femme (signes sévères d'androgénisation chez la femme, par exemple hirsutisme, alopecie androgénétique ou acné et séborrhée) dosés à 10 mg, le libellé suivant doit être ajouté après l'indication :

Pour <indications>, vous ne devez prendre de l'acétate de cyprotérone à 10 mg que lorsque l'utilisation d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants.

Pour les médicaments dont l'utilisation est autorisée chez la femme (signes sévères d'androgénisation chez la femme, par exemple hirsutisme, alopecie androgénétique ou acné et séborrhée) dosés à 50 mg, le libellé suivant doit être ajouté après l'indication :

Pour <indications>, vous ne devez prendre de l'acétate de cyprotérone à 50 mg que lorsque l'utilisation d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants.

Pour les médicaments autorisés pour la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies chez les hommes adultes dosés à 50 mg, 100 mg ou 300 mg/3 ml, le libellé suivant doit être ajouté après l'indication :

Pour la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies, vous ne devez prendre de l'acétate de cyprotérone à 50/300 mg que si votre médecin estime que les autres traitements sont inappropriés.

Rubrique 2 : Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> X ?

Avertissements et précautions

Pour toutes les indications, une mise en garde doit être ajoutée ou modifiée de la façon suivante :

L'utilisation d'acétate de cyprotérone a été associée à l'apparition d'une tumeur généralement bénigne du cerveau (méningiome). Le risque augmente en particulier en cas d'utilisation du médicament sur une durée prolongée (plusieurs années) ou à fortes doses sur une durée plus courte (25 mg par jour et plus). Si un méningiome vous est diagnostiqué, votre médecin arrêtera votre traitement par l'acétate de cyprotérone (voir la rubrique « Ne prenez jamais d'acétate de cyprotérone »). Si vous remarquez des symptômes tels que des troubles de la vision (par exemple une vision double ou floue), une perte d'audition ou un sifflement dans les oreilles, une perte d'odorat, des maux de tête qui s'aggravent au fil du temps, des pertes de mémoire, des crises convulsives, une faiblesse dans les bras ou les jambes, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Médicaments contenant de la cyprotérone en association (cyprotérone/éthynylestradiol et cyprotérone/valérate d'estradiol)

Résumé des caractéristiques du produit

4.3 Contre-indications

Le libellé suivant doit être ajouté :

- **méningiome ou antécédents de méningiome**

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le paragraphe suivant doit être ajouté :

Méningiome :

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone, principalement à des doses élevées de 25 mg et plus et sur une durée prolongée (voir rubrique 5.1). Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient, tout traitement contenant de la cyprotérone, y compris <Nom du médicament>, doit être interrompu par mesure de précaution.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le libellé suivant doit être ajoutée :

Méningiome

Sur la base des résultats d'une étude épidémiologique française de cohorte, une association, dépendante de la dose cumulée, entre l'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome a été observée. Cette étude s'est appuyée sur les données de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) et a inclus une population de 253 777 femmes utilisatrices de comprimés de cyprotérone à 50 mg - 100 mg. L'incidence des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie a été comparée entre les femmes exposées à l'acétate de cyprotérone à forte dose (dose cumulée ≥ 3 g) et les femmes faiblement exposées à l'acétate de cyprotérone (dose cumulée < 3 g). Une relation entre la dose cumulée et le niveau de risque a été mise en évidence.

Dose cumulée d'acétate de cyprotérone	Taux d'incidence (en patient-années)	HR _{ajusté} (IC à 95%) ^a
Faiblement exposé (<3 g)	4,5/100 000	Réf.
Exposé à ≥ 3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 à 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 à 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
Plus de 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

^a Ajusté en fonction de l'âge comme variable dépendante du temps et des œstrogènes à l'inclusion

Une dose cumulée de 12 g peut correspondre, par exemple, à un an de traitement à 50 mg/jour pendant 20 jours chaque mois.

Notice

2 : Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> X ?

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais X :

Le libellé suivant doit être ajouté :

- **Si vous avez un méningiome ou un antécédent de méningiome (tumeur généralement bénigne de la couche de tissu situé entre le cerveau et le crâne).**

Avertissements et précautions

Le libellé suivant doit être ajouté :

Lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone à fortes doses (25 mg et plus), une augmentation du risque de tumeur bénigne du cerveau (méningiome) a été rapportée. Si un méningiome vous est diagnostiqué, votre médecin arrêtera votre traitement par tous les médicaments contenant de la cyprotérone, y compris <nom du médicament> par mesure de précaution (voir la rubrique « Ne prenez jamais <nom du médicament> »).