

### **Allegato III**

#### **Modifiche ai paragrafi pertinenti delle informazioni sul prodotto**

*Nota:*

Queste modifiche ai paragrafi pertinenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del Foglio Illustrativo sono il risultato della procedura di deferimento.

Le informazioni sul prodotto potranno essere successivamente aggiornate dalle autorità competenti dello Stato Membro, d'intesa con lo Stato Membro di riferimento, ove opportuno, in accordo con le procedure descritte nel Capitolo 4 del Titolo III della Direttiva 2001/83/EC.

Le informazioni presenti sul prodotto devono essere modificate (inserimento, sostituzione o cancellazione di testo, come appropriato) per conformarsi al testo concordato riportato di seguito.

## **Medicinali contenenti solo ciproterone**

### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Per *prodotti autorizzati per l'uso nelle donne* (segni gravi di androgenizzazione nelle donne, per esempio irsutismo, alopecia androgenetica o acne e seborrea) alla dose di 10 mg, la seguente dicitura deve essere aggiunta dopo l'indicazione:

**Per <indicazioni>, ciproterone acetato 10 mg è indicato quando non siano stati ottenuti risultati soddisfacenti con medicinali contenenti ciproterone alle dosi più basse o con altre opzioni di trattamento.**

Per *prodotti autorizzati per l'uso nelle donne* (segni gravi di androgenizzazione nelle donne, per esempio irsutismo, alopecia androgenetica o acne e seborrea) alla dose di 50 mg, la seguente dicitura deve essere aggiunta dopo l'indicazione:

**Per <indicazione(i)>, ciproterone acetato 50 mg è indicato quando non sono stati ottenuti risultati soddisfacenti con medicinali contenenti ciproterone alle dosi più basse o con altre opzioni di trattamento.**

Per *prodotti autorizzati per la riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale negli uomini adulti*, alle dosi di 50 mg, 100 mg o 300 mg/3ml la seguente dicitura deve essere aggiunta dopo le indicazioni:

**Per la riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale negli uomini, ciproterone acetato <50 mg / 100 mg / 300 mg/3ml> può essere usato quando altri interventi sono considerati inadeguati.**

Per le indicazioni cancro alla prostata, inclusa la prevenzione del flare-up iniziale in trattamento con agonisti del LHRH, la dicitura resta invariata.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Per *prodotti autorizzati per l'uso nelle donne* (segni gravi di androgenizzazione nelle donne, per esempio irsutismo, alopecia androgenetica o acne e seborrea) alla dose di 10 mg, la seguente dicitura deve essere aggiunta/rivista dopo le indicazioni solo nei Paesi Membri in cui il ciproterone acetato 2 mg/ etinilestradiolo 35mcg è autorizzato per indicazioni simili al ciproterone 10 mg:

**Dopo il miglioramento clinico, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa che può includere il ciproterone acetato 2 mg/etinilestradiolo 35 mcg.**

Per *prodotti autorizzati per la riduzione delle deviazioni sessuali negli uomini adulti* alle dosi di 50 mg, 100 mg o 300 mg/3 ml deve essere aggiunta/adattata la seguente dicitura dopo la posologia:

**La durata del trattamento con ciproterone acetato deve essere stabilita su base individuale. Una volta raggiunto un risultato soddisfacente, l'effetto terapeutico deve essere mantenuto con la minor dose possibile. Quando si modifica la dose o in caso di sospensione della terapia con ciproterone acetato, questo deve essere fatto gradualmente.**

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per tutte le indicazioni una avvertenza deve essere aggiunta o modificata come descritto di seguito:

##### **Meningioma:**

**È stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione con l'uso di ciproterone acetato, prevalentemente a dosi pari o superiori a 25 mg. Il rischio di meningioma aumenta con l'aumento delle dosi cumulative di ciproterone acetato (vedere paragrafo 5.1). Dosi cumulative elevate possono essere raggiunte con l'uso prolungato (diversi anni) o con un uso più breve a dosi giornaliere elevate.**

**I pazienti devono essere monitorati per il meningioma secondo la pratica clinica. Se viene diagnosticato un meningioma a un paziente trattato con <nome di fantasia>, il trattamento con <nome di fantasia> e altri medicinali contenenti ciproterone acetato deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 'Controindicazioni').**

**Alcuni dati indicano che il rischio di meningioma può diminuire dopo l'interruzione del trattamento con ciproterone.**

#### 4.8 Effetti indesiderati

I seguenti eventi avversi devono essere aggiunti o modificati come descritto di seguito:

##### **Meningioma – frequenza rara**

I seguenti eventi avversi devono essere aggiunti o modificati come descritto di seguito:

**È stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione con l'uso di ciproterone acetato (vedere paragrafo 4.4).**

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Deve essere aggiunta la seguente dicitura:

##### **Meningioma**

**Sulla base dei risultati di uno studio epidemiologico francese di coorte, è stata osservata un'associazione dose cumulativa-dipendente tra ciproterone acetato e meningioma. Questo studio era basato sui dati dell'assicurazione sanitaria francese (CNAM) e comprendeva una popolazione di 253.777 donne che utilizzavano compresse con 50 – 100 mg di ciproterone. L'incidenza del meningioma trattato mediante chirurgia o radioterapia è stata paragonata in donne esposte a dosi elevate di ciproterone acetato (dose cumulativa  $\geq 3$ ) e in donne con esposizione bassa a ciproterone acetato (dose cumulativa  $< 3$  g). È stata dimostrata una correlazione dose cumulativa-risposta.**

Dose cumulativa di ciproterone acetato	Grado di incidenza (in pazienti-anno)	HR <sub>adj</sub> (95% CI) <sup>a</sup>
Esposizione bassa (<3 g)	4,5/100.000	Rif.
Esposizione fino a $\geq 3$ g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 a 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 a 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
Più di 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

<sup>a</sup> rettificato in base all'età come variabile tempo-dipendente e estrogeni all'inclusione

**Una dose cumulativa, per esempio, di 12g può corrispondere a un anno di trattamento con 50 mg/giorno per 20 giorni ogni mese.**

## Foglio illustrativo

### Paragrafo 1: Che cos'è X e a cosa serve

Per prodotti autorizzati per l'uso nelle donne (segni gravi di androgenizzazione nelle donne, per esempio irsutismo, alopecia androgenetica o acne e seborrea) alla dose di 10 mg, la seguente dicitura deve essere aggiunta dopo le indicazioni:

**Per <indicazioni>, deve assumere ciproterone acetato 10 mg soltanto quando non sono stati ottenuti risultati soddisfacenti con le più basse dosi di medicinali contenenti ciproterone acetato o altri trattamenti.**

Per prodotti autorizzati per l'uso nelle donne (segni gravi di androgenizzazione nelle donne, per esempio irsutismo, alopecia androgenetica o acne e seborrea) alla dose di 50 mg, la seguente dicitura deve essere aggiunta dopo le indicazioni:

**Per <indicazioni>, deve assumere ciproterone acetato 50 mg soltanto quando non sono stati ottenuti risultati soddisfacenti con le più basse dosi di ~~il solo~~ medicinali contenenti ciproterone acetato o altri trattamenti.**

Per prodotti autorizzati nella riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale nei maschi adulti alle dosi di 50 mg, 100 mg o 300mg/3 ml la seguente dicitura deve essere aggiunta dopo le indicazioni:

**Per <indicazioni> riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale, deve assumere ciproterone acetato 50/300 mg soltanto se il medico ritiene che altri interventi siano inadeguati.**

### Paragrafo 2: Cosa deve sapere prima di <prendere> <usare> X

#### Avvertenze e precauzioni

Per tutte le indicazioni una avvertenza deve essere aggiunta o rivista come di seguito riportato:

**L'uso di ciproterone acetato è stato associato allo sviluppo di un tumore cerebrale generalmente benigno (meningioma). Il rischio aumenta in particolare se lo usa per periodi prolungati (diversi anni) o per periodi più brevi a dosi elevate (25 mg e più al giorno). Se le viene diagnosticato un meningioma, il medico interromperà il trattamento con ciproterone acetato (vedere paragrafo 'Non prenda ciproterone acetato'). Se nota sintomi quali disturbi alla vista (per esempio visione doppia o vista offuscata), perdita dell'udito o ronzio nelle orecchie, perdita dell'olfatto, mal di testa che peggiorano con il passare del tempo, perdita della memoria, convulsioni, debolezza alle braccia o alle gambe, deve informare immediatamente il medico.**

## **Medicinali contenenti ciproterone in associazione (ciproterone/etinilestradiolo e ciproterone/estradiolo valerato)**

### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

#### **4.3 Controindicazioni**

La seguente frase deve essere inserita:

- **meningioma o anamnesi di meningioma**

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il seguente paragrafo deve essere inserito:

##### **Meningioma:**

**È stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione con l'uso di ciproterone acetato, in particolare a dosi elevate pari o superiori a 25 mg e oltre e per un tempo prolungato (vedere paragrafo 5.1). Se a un paziente viene diagnosticato un meningioma, qualsiasi trattamento contenente ciproterone, <Nome di fantasia> incluso, deve essere interrotto come misura precauzionale.**

#### **5.1 Proprietà Farmacodinamiche**

La seguente dicitura deve essere inserita:

##### **Meningioma**

**Sulla base dei risultati di uno studio epidemiologico francese di coorte, è stata osservata un'associazione dose cumulativa-dipendente tra ciproterone acetato e meningioma. Questo studio era basato sui dati dell'assicurazione sanitaria francese (CNAM) e comprendeva una popolazione di 253.777 donne che utilizzavano compresse con 50 – 100 mg di ciproterone. L'incidenza del meningioma trattato mediante chirurgia o radioterapia è stata paragonata in donne esposte a dosi elevate di ciproterone acetato (dose cumulativa  $\geq 3$  g) e in donne con esposizione bassa a ciproterone acetato (dose cumulativa  $< 3$  g). È stata dimostrata una correlazione dose cumulativa-risposta.**

<b>Dose cumulativa di ciproterone acetato</b>	<b>Grado di incidenza (in pazienti-anno)</b>	<b>HR<sub>adj</sub> (95% CI)<sup>a</sup></b>
<b>Bassa esposizione (&lt;3 g)</b>	<b>4,5/100.000</b>	<b>Rif.</b>
<b>Esposizione fino a <math>\geq 3</math> g</b>	<b>23,8/100.000</b>	<b>6,6 [4,0-11,1]</b>
<b>12 a 36 g</b>	<b>26/100.000</b>	<b>6,4 [3,6-11,5]</b>
<b>36 a 60g</b>	<b>54,4/100.000</b>	<b>11,3 [5,8-22,2]</b>
<b>Più di 60 g</b>	<b>129,1/100.000</b>	<b>21,7 [10,8-43,5]</b>

<sup>a</sup> **rettificato in base all'età come variabile tempo-dipendente e estrogeni all'inclusione**

**Una dose cumulativa, per esempio, di 12g può corrispondere a un anno di trattamento con 50 mg/giorno per 20 giorni ogni mese.**

## Foglio illustrativo

2: Cosa deve sapere prima di <prendere> <usare> X

Non <prenda> <usi> X:

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

- **Se lei presenta meningioma o ha avuto una diagnosi di meningioma in passato (un tumore generalmente benigno dello strato di tessuto situato tra il cervello e il cranio).**

**Avvertenze e precauzioni**

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

**Per dosi elevate (pari o superiori a 25 mg) di ciproterone acetato è stato segnalato un aumento del rischio di un tumore benigno del cervello (meningioma). Se le è stato diagnosticato un meningioma, il medico interromperà la somministrazione di tutti i medicinali contenenti ciproterone, <nome di fantasia> incluso, come misura precauzionale (vedere paragrafo 'Non prenda <nome di fantasia>').**