

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt i produktinformationen

Observera:

Dessa ändringar av relevanta avsnitt i produktresumé och bipacksedel är resultatet av referral-proceduren.

Produktinformationen ska därefter uppdateras av medlemsstatens behöriga myndighet, i samarbete med referensmedlemsstaten när så är lämpligt, i enlighet med de förfaranden som anges i kapitel 4 i avdelning III i direktiv 2001/83/EG.

Den befintliga produktinformationen ska ändras (tillägg, ändring eller borttagning av text om tillämpligt) för att återspegla den överenskomna ordalydelsen nedan.

Läkemedel innehållande enbart cyproteron

Produktresumé

4.1 Terapeutiska indikationer

För produkter med registrerad indikation för kvinnor (allvarliga tecken på virilisering hos kvinnor, t.ex. hirsutism, androgen alopeci eller akne och seborré) med dosering 10 mg, ska följande ordalydelse läggas till efter indikationen:

Cyproteronacetat 10 mg är avsett för <indikation/indikationer> när inget tillfredsställande resultat har uppnåtts med lägre dos av cyproteroninnehållande läkemedel eller med andra behandlingsmöjligheter.

För produkter med registrerad indikation för kvinnor (allvarliga tecken på virilisering hos kvinnor, t.ex. hirsutism, androgen alopeci eller akne och seborré) med dosering 50 mg, ska följande ordalydelse läggas till efter indikationen:

Cyproteronacetat 50 mg är avsett för <indikation/indikationer> när inget tillfredsställande resultat har uppnåtts med lägre dos av cyproteroninnehållande läkemedel eller med andra behandlingsmöjligheter.

För produkter registrerade med indikationen att hämma könsdriften vid sexuella avvikelser hos vuxna män vid dosering 50 mg, 100 mg eller 300 mg/3ml, ska följande ordalydelse läggas till efter indikationen:

För hämning av könsdriften vid sexuella avvikelser hos män kan cyproteronacetat <50 mg, 100mg, 300 mg/3 ml> användas när andra behandlingar anses olämpliga.

För indikationen prostatacancer, inklusive prevention av den initiala flare som ses vid behandling med LHRH-agonister, är ordalydelsen oförändrad.

4.2 Dosering och administreringsätt

För produkter med registrerad indikation för kvinnor (allvarliga tecken på virilisering hos kvinnor, t.ex. hirsutism, androgen alopeci eller akne och seborré) med dosering 10 mg, ska följande ordalydelse läggas till/revideras efter indikationen hos medlemsländer där cyproteronacetat 2 mg/etinylestradiol 35 mikrogram är registrerat för liknande indikation(er) som cyproteron 10 mg:

Efter klinisk förbättring, ska den lägsta effektiva dosen användas, vilket kan inkludera cyproteronacetat 2 mg/etinylestradiol 35 mikrogram.

För produkter registrerade med indikationen att hämma könsdriften vid sexuella avvikelser hos vuxna män vid dosering 50 mg, 100 mg eller 300 mg/3 ml, ska följande ordalydelse läggas till/redigeras efter dosering:

Behandlingstiden med cyproteronacetat bör individanpassas. När ett tillfredsställande resultat har uppnåtts, bör terapeutisk effekt bibehållas med lägsta möjliga dos. Dosjustering eller utsättning av behandling med cyproteronacetat ska ske gradvis.

4.4 Varningar och försiktighet

För alla indikationer ska en varning läggas till eller redigeras enligt följande:

Meningiom:

Förekomst av meningiom (enstaka och multipla) har rapporterats i samband med användning av cyproteronacetat, primärt vid doser från 25 mg och högre. Risken för meningiom ökar med stigande kumulativa doser av cyproteronacetat (se avsnitt 5.1). Höga kumulativa doser kan uppnås med längre tids användning (flera år) eller kortare behandlingstid med höga dagliga doser. Patienter bör undersökas för meningiom enligt klinisk praxis.

Om en patient behandlad med <läkemedlets namn> har fått diagnosen meningiom, ska behandlingen med <läkemedlets namn> och andra läkemedel som innehåller cyproteron avslutas permanent (se avsnitt "Kontraindikationer").

Det finns vissa belägg för att risken för meningiom kan minska efter avslutad behandling med cyproteron.

4.8 Biverkningar

Följande biverkning ska läggas till eller redigeras enligt följande:

Meningiom – frekvens sällsynt

Följande mening ska läggas till eller redigeras enligt följande:

Förekomst av meningiom (enstaka och multipla) har rapporterats i samband med användning av cyproteronacetat (se avsnitt 4.4).

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Följande ordalydelse ska läggas till:

Meningiom

Baserat på resultat från en fransk epidemiologisk kohortstudie har ett samband mellan kumulativ dos cyproteronacetat och meningiom observerats. Denna studie baserades på data från den franska sjukvårdsförsäkringen (CNAM) och omfattade en population på 253 777 kvinnor som använde tabletter med 50–100 mg cyproteron. Incidensen av meningiom behandlat med kirurgi eller strålbehandling jämfördes mellan kvinnor exponerade för cyproteronacetat i hög dos (kumulativ dos ≥ 3 g) och kvinnor med lägre exponering för cyproteronacetat (kumulativ dos < 3 g). Ett samband mellan kumulativ dos och incidens uppvisades.

Kumulativ dos av cyproteronacetat	Incidens (patientår)	HR _{just} (95% CI) ^a
Låg exponering (<3 g)	4,5/100 000	Ref.
Exponering ≥ 3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 till 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 till 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
över 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

^a Justerad baserat på ålder som en tidsberoende variabel och östrogen vid inklusion

Som exempel kan en kumulativ dos på 12 g motsvara ett år av behandling med 50 mg/dag under 20 dagar per månad.

Bipacksedel

Avsnitt 1: Vad X är och vad det används för

För produkter med registrerad indikation för kvinnor (allvarliga tecken på virilisering hos kvinnor, t.ex. hirsutism, androgen alopeci eller akne och seborré) med dosering 10 mg, ska följande ordalydelse läggas till efter indikationen:

Vid <indikationer> ska cyproteronacetat 10 mg endast tas när inget tillfredsställande resultat har uppnåtts med lägre dos av cyproteronacetat eller med andra behandlingar.

För produkter med registrerad indikation för kvinnor (allvarliga tecken på virilisering hos kvinnor, t.ex. hirsutism, androgen alopeci eller akne och seborré) med dosering 50 mg, ska följande ordalydelse läggas till efter indikationen:

Vid <indikationer> ska cyproteronacetat 50 mg endast tas när inget tillfredsställande resultat har uppnåtts med lägre dos av cyproteronacetat eller med andra behandlingar.

För produkter registrerade med indikationen att hämma könsdriften vid sexuella avvikelser hos vuxna män vid dosering 50 mg, 100 mg eller 300 mg/3 ml, ska följande ordalydelse läggas till efter indikationen:

Vid <indikationer>, ska cyproteronacetat <50mg, 100 mg eller 300 mg/3 ml> endast tas om läkare bedömt att andra behandlingar är olämpliga.

Avsnitt 2: Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X

Varningar och försiktighet

För alla indikationer ska en varningen läggas till eller redigeras enligt följande:

Användning av cyproteronacetat har förknippats med utveckling av en vanligtvis godartad hjärntumör (meningiom). Risken ökar särskilt när du använder läkemedlet under längre tid (flera år) eller under en kortare tid med höga doser (25 mg/dag eller högre). Om du diagnostiseras med meningiom kommer din läkare att avbryta din behandling med cyproteronacetat (se avsnittet "Ta inte <läkemedlets namn>"). Om du upptäcker några symtom såsom synförändringar (t.ex. dubbelseende eller dimsyn), hörsselförlust eller ringande i öronen, luktförlust, huvudvärk som blir värre med tiden, minnesförlust, krampanfall eller svaghet i armar och/eller ben, måste du omedelbart tala om det för läkare.

Läkemedel som innehåller cyproteron i kombination (cyproteron/etinylestradiol och cyproteron/estradiolvalerat)

Produktresumé

4.3 Kontraindikationer

Följande mening ska läggas till:

- **meningiom eller anamnes på meningiom**

4.4 Varningar och försiktighet

Följande stycke ska läggas till:

Meningiom:

Förekomst av meningiom (enstaka och multipla) har rapporterats i samband med användning av cyproteronacetat, särskilt vid höga doser (25 mg och högre) och vid behandling under längre tid (se avsnitt 5.1). Om en patient diagnostiseras med meningiom måste eventuell behandling med cyproteron, inklusive <läkemedlets namn>, avbrytas som en försiktighetsåtgärd.

5.1 Farmadynamiska egenskaper

Följande ordalydelse ska läggas till:

Meningiom

Baserat på resultat från en fransk epidemiologisk kohortstudie har ett samband mellan kumulativ dos cyproteronacetat och meningiom observerats. Denna studie baserades på data från den franska sjukvårdsförsäkringen (CNAM) och omfattade en population på 253 777 kvinnor som använde tabletter med 50–100 mg cyproteron. Incidensen av meningiom behandlat med kirurgi eller strålbehandling jämfördes mellan kvinnor exponerade för cyproteronacetat i hög dos (kumulativ dos ≥ 3 g) och kvinnor med lägre exponering för cyproteronacetat (kumulativ dos < 3 g). Ett samband mellan kumulativ dos och incidens uppvisades.

Kumulativ dos av cyproteronacetat	Incidens (patientår)	HR_{just} (95% CI)^a
Låg exponering (<3 g)	4,5/100 000	Ref.
Exponering ≥ 3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 till 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 till 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
över 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

^a **Justerad baserat på ålder som en tidsberoende variabel och östrogen vid inklusion**

Som exempel kan en kumulativ dos på 12 g motsvara ett år av behandling med 50 mg/dag, 20 dagar per månad.

Bipacksedel

2: Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X

<Ta> <använd> inte X<:>

Följande ordalydelse ska läggas till:

- **om du har meningiom eller någonsin diagnostiserats med meningiom (en vanligtvis godartad tumör i vävnaden mellan hjärnan och skallbenet).**

Varningar och försiktighet

Följande ordalydelse ska läggas till:

Vid höga doser av cyproteronacetat (25 mg och högre) har en ökad risk för en godartad hjärntumör (meningiom) rapporterats. Om du diagnostiseras med meningiom kommer din läkare att avbryta behandling med alla läkemedel som innehåller cyproteron, inklusive <läkemedlets namn>, som en försiktighetsåtgärd (se avsnittet "Ta inte <läkemedlets namn>").