



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27. března 2020  
EMA/147755/2020

## Omezení používání cyproteronu kvůli riziku meningeomu

Dne 13. února 2020 doporučil Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) agentury EMA, aby se léčivé přípravky s denními dávkami cyproteronu 10 mg nebo více používaly u androgen-dependentních onemocnění, jako jsou hirsutismus (nadměrný růst ochlupení), alopecie (vypadávání vlasů), akné a seborea (nadměrně mastná pleť), pouze v případech, kdy selhaly jiné možnosti léčby, včetně léčby nižšími dávkami cyproteronu. Jakmile je za použití vyšších dávek dosaženo léčebného účinku, měla by být dávka postupně snižována na co nejnižší účinnou dávku.

Tyto léčivé přípravky by se měly používat k potlačení intenzity sexuálního pudu u sexuálních deviací u mužů pouze v případech, kdy jiné možnosti léčby nejsou vhodné.

Pokud jde o používání těchto léčivých přípravků u mužů k léčbě karcinomu prostaty, k žádným změnám nedochází.

Doporučení vyplývají z přezkumu rizika vzniku vzácného nádoru, meningeomu, při užívání cyproteronu. Celkově je tento nežádoucí účinek vzácný: může se vyskytnout u 1 až 10 z 10 000 osob v závislosti na dávce a délce léčby. Riziko se zvyšuje s narůstajícími kumulativními dávkami (celkovým množstvím léčivého přípravku, které pacient užil v průběhu času).

Dostupné údaje nenaznačují riziko u léčivých přípravků obsahujících cyproteron v nízké dávce 1 nebo 2 miligramů v kombinaci s ethinylestradiolem nebo estradiol valerátem, užívaných k léčbě akné, hirsutismu, jako antikoncepce nebo hormonální substituční terapie. V rámci preventivních opatření by však tyto přípravky neměly být podávány osobám, které mají nebo měly meningeom. Toto omezení již bylo zavedeno u přípravků obsahujících vyšší dávky cyproteronu.

Lékaři by měli u pacientů sledovat příznaky meningeomu. Mohou zahrnovat změny zraku, ztrátu sluchu nebo zvonění v uších, ztrátu čichu, bolesti hlavy, ztrátu paměti, záchvaty nebo slabost v pažích a nohou. Pokud je u pacienta diagnostikován meningeom, musí být léčba přípravky obsahujícími cyproteron natrvalo ukončena.

V rámci průběžného sledování bezpečnosti léčivých přípravků budou společnosti, které uvádějí na trh léčivé přípravky obsahující 10 mg cyproteronu nebo více, povinny provést studii, jejímž cílem bude posoudit povědomí lékařů o riziku meningeomu a o tom, jak mu předcházet.

Meningeom je vzácný nádor membrán obalujících mozek a míchu. Obvykle není maligní a nepovažuje se za kancerózní, ale vzhledem ke své poloze v mozku, míše a v jejich okolí mohou meningeomy působit vážné problémy.



Doporučení výboru PRAC bylo schváleno skupinou CMDh<sup>1</sup> na základě konsensu a bude provedeno přímo na vnitrostátní úrovni.

### **Informace pro pacienty**

- U léčivých přípravků obsahujících cyproteron existuje riziko vzniku meningeomu (nezhoubného nádoru mozku). Riziko je velmi nízké a nastává zejména při užívání těchto léčivých přípravků ve vysokých dávkách (25 mg denně nebo více).
- U některých indikací – nadměrný růst ochlupení, vypadávání vlasů, akné a mastná pleť – by léčivé přípravky obsahující cyproteron v dávce 10 mg a více měly být používány pouze v případě, že není možné použít jinou léčbu, či v případě, že léčba jinými přípravky, včetně léčivých přípravků s nízkým obsahem cyproteronu, selhala. Jakmile se dostaví léčebný účinek, měla by být dávka léčivého přípravku postupně snižována na co nejnižší účinnou dávku.
- Léčivé přípravky obsahující cyproteron by se měly používat k potlačení intenzity sexuálního pudu u sexuálních deviací u mužů pouze v případech, kdy jiné možnosti léčby nejsou vhodné.
- Přestože neexistují žádné důkazy o riziku spojeném s nízkými dávkami léčivých přípravků obsahujících cyproteron v kombinaci s ethinylestradiolem nebo estradiol valerátem, v rámci preventivních opatření by neměly být tyto léčivé přípravky podávány osobám, které mají nebo měly meningeom. Přípravky s vyšším obsahem cyproteronu mají již toto omezení používání v souvislosti s rizikem meningeomu zavedeno.
- Pokud jde o používání léčivých přípravků obsahujících cyproteron k léčbě karcinomu prostaty, k žádným změnám nedochází.
- Jestliže užíváte léčivý přípravek obsahující cyproteron a máte jakékoli otázky ohledně své léčby, obraťte se na svého lékaře nebo na lékárníka.

### **Informace pro zdravotnické pracovníky**

- Ve spojitosti s užíváním cyproteron acetátu, především v dávkách 25 mg/den a vyšších, byl hlášen výskyt meningeomů (solitárních i vícečetných).
- Riziko se zvyšuje s rostoucími kumulativními dávkami cyproteron acetátu. Většina případů byla hlášena po dlouhodobém (několikaletém) užívání vysokých dávek cyproteronu (25 mg/den a vyšších).
- Léčivé přípravky obsahující 10 mg cyproteronu nebo více mají být používány u hirsutismu, androgenní alopecie, akné a seborey pouze v případě, že léčba jinými přípravky, včetně léčivých přípravků s nízkým obsahem cyproteron acetátu, např. cyproteron acetát 2 mg/ethinylestradiol 35 mikrogramů, selhala. Jakmile dojde ke klinickému zlepšení, dávka by měla být postupně snižována na co nejnižší možnou účinnou dávku.
- K potlačení intenzity sexuálního pudu u sexuálních deviací u mužů mají být léčivé přípravky obsahující cyproteron užívány pouze v případě, že jiná léčba není vhodná.
- Zdravotničtí pracovníci by v souladu s klinickou praxí měli u pacientů sledovat klinické známky či příznaky meningeomu. Příznaky mohou být nespecifické a zahrnují změny zraku, ztrátu sluchu nebo zvonění v uších, ztrátu čichu, bolesti hlavy, které se postupem času zhoršují, ztrátu paměti, záchvaty nebo slabost v končetinách.

---

<sup>1</sup> Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky

- Pokud je u pacienta léčeného cyproteron acetátem diagnostikován meningeom, musí být léčba veškerými přípravky obsahujícími cyproteron natrvalo ukončena.
- Cyproteron acetát (1 a 2 mg) v kombinaci s ethinylestradiolem nebo estradiol valerátem bude kontraindikován u pacientů s diagnózou nebo anamnézou meningeomu. U léčivých přípravků s vyšším obsahem cyproteronu byla tato kontraindikace již zavedena.
- Pokud jde o používání léčivých přípravků obsahujících cyproteron k léčbě karcinomu prostaty, k žádným změnám nedochází. Tyto léčivé přípravky se používají jako antiandrogenní léčba u inoperabilního karcinomu prostaty, včetně prevence počátečního flare-up efektu při léčbě agonisty hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH).
- Souvislost cyproteron acetátu s meningeomem byla poprvé doplněna do informací o přípravku u léčivých přípravků s denními dávkami cyproteronu 10 mg nebo více v roce 2009, společně s kontraindikací pro osoby s meningeomem v anamnéze.
- Tento přezkum zahrnoval výsledky nedávné epidemiologické studie provedené ve Francii, která ukázala souvislost mezi kumulativní dávkou cyproteron acetátu a rizikem meningeomu ([Weill et al](#)), a dále analýzu případů meningeomu souvisejících s užíváním cyproteronu ve Francii, kterou provedla francouzská agentura pro léčivé přípravky (ANSM). Zahrnuta byla také nedávno publikovaná literatura a analýza údajů z evropské databáze nežádoucích účinků EudraVigilance.

Dotčeným zdravotnickým pracovníkům, kteří uvedený léčivý přípravek v současnosti předepisují, vydávají nebo podávají, bude rozeslán Informační dopis pro zdravotnické pracovníky. Tento dopis bude rovněž zveřejněn na [vyhrazené stránce](#) na internetových stránkách agentury EMA.

---

### Další informace o léčivém přípravku

Cyproteron je antiandrogenně působící léčivá látka, což znamená, že blokuje působení androgenů, pohlavních hormonů vyskytujících se u mužů i žen. Působí zároveň stejným způsobem jako jiný pohlavní hormon zvaný progesteron. Léčivé přípravky obsahující cyproteron jsou dostupné ve formě tablet (10 mg, 50 mg, 100 mg) a injekčního roztoku (300 mg/3 ml). Léčivé přípravky obsahující cyproteron se používají k léčbě různých androgen-dependentních onemocnění, například hirsutismu (nadměrný růst ochlupení), alopecie (vypadávání vlasů), akné, karcinomu prostaty a k potlačení intenzity sexuálního pudu u sexuálních deviacích u mužů. Používají se také jako antikoncepce a v hormonální substituční terapii. Léčivé přípravky s cyproteronem obsahují buď cyproteron samotný, nebo cyproteron v nižší dávce v kombinaci s estrogenem (třetí typ pohlavního hormonu).

Cyproteron je v EU registrován prostřednictvím vnitrostátních postupů od 70. let 20. století a je k dispozici na lékařský předpis pod různými obchodními názvy.

### Další informace o přezkumu

Přezkoumání léčivých přípravků obsahujících cyproteron bylo zahájeno dne 11. července 2019 na žádost Francie podle [článku 31 směrnice 2001/83/ES](#).

Přezkum provedl nejprve Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC), což je výbor odpovědný za hodnocení otázek bezpečnosti u humánních léčivých přípravků. Výbor PRAC následně vydal soubor doporučení.

Doporučení výboru PRAC bylo předáno koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh), která je dne 26. března 2020 schválila na základě konsensu. Skupina CMDh je subjekt zastupující členské státy EU a rovněž Island, Lichtenštejnsko a Norsko. Zodpovídá za zajištění harmonizovaných bezpečnostních norem pro léčivé přípravky schválené vnitrostátními postupy.

Doporučení výboru PRAC nyní provedou členské státy EU, Island, Lichtenštejnsko, Norsko a Spojené království<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Od 1. února 2020 již Spojené království není členským státem EU. V průběhu přechodného období se však na Spojené království stále vztahují právní předpisy EU.