



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 Μαρτίου 2020
EMA/147755/2020

Περιορισμοί στη χρήση της κυπροτερόνης εξαιτίας κινδύνου μηνιγγιώματος

Στις 13 Φεβρουαρίου 2020, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του EMA εξέδωσε τη σύσταση ότι φάρμακα με ημερήσιες δόσεις κυπροτερόνης 10 mg ή υψηλότερες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για παθήσεις εξαρτώμενες από ανδρογόνα, όπως υπερτρίχωση (υπερβολική τριχοφυΐα), αλωπεκία (τριχόπτωση), ακμή και σημηγατόρροια (υπερβολικά λιπαρό δέρμα) μόνο εφόσον οι υπόλοιπες θεραπευτικές μέθοδοι, συμπεριλαμβανομένων των θεραπειών χαμηλότερων δόσεων, δεν είχαν αποτέλεσμα. Μόλις οι υψηλότερες δόσεις αρχίζουν να έχουν αποτέλεσμα, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση.

Τα φάρμακα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας σε σεξουαλικές αποκλίσεις στους άνδρες μόνο όταν οι υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές είναι ακατάλληλες.

Δεν υπάρχει καμία αλλαγή στη χρήση των φαρμάκων σε άνδρες για τον καρκίνο του προστάτη.

Οι συστάσεις προέκυψαν από επανεξέταση του κινδύνου για σπάνια εμφάνιση όγκου μηνιγγιώματος με τη χρήση κυπροτερόνης. Γενικά, αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια θεωρείται σπάνια: ενδέχεται να επηρεάσει από 1 έως 10 άτομα σε σύνολο 10.000 ατόμων, ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Ο κίνδυνος αυξάνει με την αύξηση των αθροιστικών δόσεων (η συνολική ποσότητα φαρμάκου που έχει λάβει ο ασθενής σε μια χρονική περίοδο).

Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν κίνδυνο για τα φάρμακα κυπροτερόνης χαμηλής δόσης που περιέχουν 1 ή 2 mg κυπροτερόνης σε συνδυασμό με αιθινυλοιστραδιόλη ή βαλεριανική οιστραδιόλη και χρησιμοποιείται για ακμή, υπερτρίχωση, αντισύλληψη ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Ωστόσο, ως προφύλαξη, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε άτομα που εμφανίζουν ή είχαν εμφανίσει μηνιγγίωμα στο παρελθόν. Αυτός ο περιορισμός έχει τεθεί ήδη σε ισχύ για τα φάρμακα υψηλότερης δόσης.

Οι ιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς για συμπτώματα μηνιγγιώματος, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν μεταβολές στην όραση, απώλεια ακοής ή εμβοές, απώλεια οσμής, κεφαλαλγίες, απώλεια μνήμης, σπασμούς ή αδυναμία των άνω και κάτω άκρων. Εάν ο ασθενής διαγνωστεί με μηνιγγίωμα, η θεραπεία με φάρμακα κυπροτερόνης πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Ως μέρος της συνεχιζόμενης παρακολούθησης για την ασφάλεια των φαρμάκων, οι εταιρείες που εμπορεύονται φάρμακα που περιέχουν κυπροτερόνη σε ποσότητα 10 mg ή περισσότερο θα κληθούν να διεξάγουν μελέτη προκειμένου να αξιολογηθεί η επίγνωση ιατρών για τον κίνδυνο του μηνιγγιώματος και τους τρόπους αποφυγής του.

Το μηνιγγίωμα είναι ένας σπάνιος όγκος των μεμβρανών που καλύπτουν τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Τα μηνιγγιώματα είναι συνήθως καλοήθη και δεν θεωρούνται καρκίνοι, αλλά εξαιτίας της θέσης



τους στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό και στην γύρω περιοχή, μπορούν να προκαλέσουν σοβαρά προβλήματα.

Η σύσταση της PRAC εγκρίθηκε με συναίνεση από την CMDh¹ και θα εφαρμοσθεί άμεσα σε εθνικό επίπεδο.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Υπάρχει κίνδυνος για μηνιγγίωμα (καλοήθης όγκος του εγκεφάλου) από φάρμακα που περιέχουν κυπροτερόνη. Ο κίνδυνος, ο οποίος είναι πολύ μικρός, εμφανίζεται κυρίως όταν τα φάρμακα λαμβάνονται σε υψηλές δόσεις (25 mg ημερησίως ή περισσότερο).
- Για ορισμένες χρήσεις – υπερβολική τριχοφυΐα, τριχόπτωση, ακμή και λιπαρό δέρμα – τα φάρμακα που περιέχουν κυπροτερόνη σε ποσότητα 10 mg ή περισσότερο θα πρέπει να χορηγούνται μόνο όταν οι υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων χαμηλής δόσης κυπροτερόνης, δεν έχουν αποτέλεσμα ή αντενδείκνυται η χρήση τους. Μόλις αρχίζουν να έχουν αποτέλεσμα, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση.
- Τα φάρμακα κυπροτερόνης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας σε σεξουαλικές αποκλίσεις στους άνδρες μόνο όταν οι υπόλοιπες επιλογές θεραπείας είναι ακατάλληλες.
- Αν και δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για κίνδυνο για τα προϊόντα χαμηλής δόσης που περιέχουν κυπροτερόνη σε συνδυασμό με αιθινυλοιστραδιόλη ή βαλεριανική οιστραδιόλη, ως προφύλαξη, αυτά τα φάρμακα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε άτομα που εμφανίζουν ή είχαν εμφανίσει μηνιγγίωμα στο παρελθόν. Τα φάρμακα που περιέχουν κυπροτερόνη σε υψηλότερες δόσεις υπόκεινται ήδη σε αυτόν τον περιορισμό στη χρήση όταν υπάρχει μηνιγγίωμα.
- Δεν υπάρχει καμία αλλαγή στη χρήση των φαρμάκων κυπροτερόνης για καρκίνο του προστάτη.
- Εάν λαμβάνετε κάποιο φάρμακο κυπροτερόνης και έχετε τυχόν απορίες σχετικά με τη θεραπεία σας, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Η εμφάνιση μηνιγγιώματος (απλού ή πολλαπλών) έχει αναφερθεί σε συσχέτιση με τη χρήση οξικής κυπροτερόνης, κυρίως σε δόσεις 25 mg ημερησίως και υψηλότερες.
- Ο κίνδυνος αυξάνεται με την αύξηση των αθροιστικών δόσεων της οξικής κυπροτερόνης. Οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί έπειτα από παρατεταμένη έκθεση (αρκετών ετών) σε υψηλές δόσεις κυπροτερόνης (25 mg ημερησίως και υψηλότερες).
- Φάρμακα που περιέχουν κυπροτερόνη 10 mg ή περισσότερο θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για υπερτρίχωση, ανδρογενετική αλωπεκία, ακμή και σημηγματόρροια μόνο στην περίπτωση που οι υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές, που μπορεί να περιέχουν φάρμακα κυπροτερόνης χαμηλής δόσης όπως οξική κυπροτερόνη 2 mg/αιθινυλοιστραδιόλη 35 μg, δεν έχουν αποτέλεσμα. Μόλις υπάρξει κλινική βελτίωση, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση.
- Τα φάρμακα κυπροτερόνης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας σε σεξουαλικές αποκλίσεις στους άνδρες μόνο όταν οι υπόλοιπες θεραπείες είναι ακατάλληλες.
- Οι επαγγελματίες στον τομέα της υγείας θα πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς για κλινικά σημεία και συμπτώματα μηνιγγιώματος σύμφωνα με την κλινική πρακτική. Τα συμπτώματα

¹ Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση

ενδέχεται να μην είναι χαρακτηριστικά και περιλαμβάνουν μεταβολές στην όραση, απώλεια ακοής ή εμβοές, απώλεια οσμής, κεφαλαλγίες που επιδεινώνονται με την πάροδο του χρόνου, απώλεια μνήμης, σπασμούς ή αδυναμία των άκρων.

- Εάν ένας ασθενής που έχει υποβληθεί σε θεραπεία με οξική κυπροτερόνη διαγνωστεί με μηνιγγίωμα, η θεραπεία με όλα τα προϊόντα που περιέχουν κυπροτερόνη πρέπει να διακοπεί οριστικά.
- Η οξική κυπροτερόνη (1 και 2 mg) σε συνδυασμό με την αιθινυλοιστραδιόλη ή τη βαλεριανική οιστραδιόλη θα αντενδείκνυται σε ασθενείς με μηνιγγίωμα ή ιστορικό μηνιγγιώματος. Αυτή η αντένδειξη ισχύει ήδη για φάρμακα κυπροτερόνης υψηλότερης δόσης.
- Δεν υπάρχει καμία αλλαγή στη χρήση των φαρμάκων κυπροτερόνης για καρκίνο του προστάτη. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται ως αντιανδρογονική θεραπεία για μη εγχειρήσιμο καρκίνο του προστάτη, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης για πρόληψη της αρχικής έξαρσης κατά τη θεραπεία με αγωνιστές της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινότροπου ορμόνης (LHRH).
- Η συσχέτιση της οξικής κυπροτερόνης με το μηνιγγίωμα προστέθηκε αρχικά στις πληροφορίες προϊόντος για φάρμακα με ημερήσιες δόσεις κυπροτερόνης 10 mg ή περισσότερο το 2009, με αντένδειξη για τα άτομα με ιστορικό μηνιγγιώματος.
- Σε αυτή την επανεξέταση συμπεριλήφθηκαν πρόσφατα αποτελέσματα από μια επιδημιολογική μελέτη στη Γαλλία η οποία απέδειξε την εξαρτητική συσχέτιση μεταξύ αθροιστικής δόσης οξικής κυπροτερόνης και μηνιγγιώματος ([Weill et al](#)) και μια ανάλυση από τον γαλλικό οργανισμό φαρμάκων της Γαλλίας ANSM σε περιστατικά μηνιγγιώματος με χρήση κυπροτερόνης στη Γαλλία. Επίσης, συμπεριλήφθηκε πρόσφατα δημοσιευμένη βιβλιογραφία και ανάλυση της βάσης δεδομένων των ανεπιθύμητων συμβάντων, EudraVigilance.

Θα αποσταλεί άμεση ανακοίνωση στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC), οι οποίοι συνταγογραφούν, διανέμουν ή χορηγούν το φάρμακο εν ευθέτω χρόνω. Η ανακοίνωση αυτή θα δημοσιευτεί επίσης σε [ειδική σελίδα](#) στον διαδικτυακό τόπο του EMA.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Η κυπροτερόνη είναι ένα αντιανδρογόνο φάρμακο, που σημαίνει ότι αναστέλλει τη δράση των ανδρογόνων, ενός τύπου γεννητικών ορμονών που απαντάται τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες και επίσης δρα με τον ίδιο τρόπο όπως μια άλλη γεννητική ορμόνη που ονομάζεται προγεστερόνη. Τα φάρμακα που περιέχουν κυπροτερόνη διατίθενται με τη μορφή δισκίων (10 mg, 50 mg, 100 mg) και ενέσιμου διαλύματος (300 mg/3 ml). Τα φάρμακα κυπροτερόνης χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αρκετών παθήσεων εξαρτώμενων από ανδρογόνα, όπως υπερτρίχωση (υπερβολική τριχοφυΐα), αλωπεκία (τριχόπτωση), ακμή, καρκίνος του προστάτη και μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας σε σεξουαλικές αποκλίσεις στους άνδρες. Χρησιμοποιούνται επίσης ως αντισύλληψη και σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Τα φάρμακα κυπροτερόνης περιέχουν είτε μόνο κυπροτερόνη είτε κυπροτερόνη σε χαμηλότερη δόση σε συνδυασμό με ένα οιστρογόνο (ένας τρίτος τύπος γεννητικής ορμόνης).

Η κυπροτερόνη έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ μέσω εθνικών διαδικασιών από τη δεκαετία του 1970 και διατίθεται για συνταγογράφηση με διάφορες εμπορικές ονομασίες.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Στις 11 Ιουλίου 2019 κινήθηκε κατόπιν αιτήματος της Γαλλίας διαδικασία επανεξέτασης των φαρμάκων που περιέχουν κυπροτερόνη σύμφωνα με το [άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ](#).

Η επανεξέταση διενεργήθηκε αρχικά από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), την αρμόδια επιτροπή για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία διατύπωσε ένα σύνολο συστάσεων.

Η σύσταση της PRAC υποβλήθηκε στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), η οποία και την ενέκρινε με συναίνεση στις 26 Μαρτίου 2020. Η CMDh είναι οργανισμός που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ, την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία. Είναι αρμόδια για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για τα φάρμακα που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών.

Η σύσταση της PRAC θα εφαρμοσθεί από τα κράτη μέλη της ΕΕ, το Ηνωμένο Βασίλειο, την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία².

² Από την 1η Φεβρουαρίου 2020, το Ηνωμένο Βασίλειο δεν είναι πλέον κράτος μέλος της ΕΕ. Ωστόσο, το δικαίωμα της ΕΕ εξακολουθεί να ισχύει για το Ηνωμένο Βασίλειο κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου.