



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27. märts 2020  
EMA/147755/2020

## Meningioomiriskist tulenevad tsüproterooni kasutamise piirangud

13. veebruaril 2020 soovitas EMA ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimeid, mille ööpäevane annus sisaldab vähemalt 10 mg tsüproterooni, tohib kasutada androgeensõltuvate seisundite korral, nt hirsutism (liigkarvasus), alopeetsia (juuste väljalangemine), akne ja seborröa (naha liigrasusus), üksnes juhul, kui muud ravivõimalused (sh ravi väiksemate annustega) ei olnud tulemuslikud. Kui suuremad annused on hakanud toimima, tuleb annust järk-järgult vähendada väikseima efektiivse annuseni.

Ravimeid tohib kasutada libiido vähendamiseks meeste seksuaalhälvete korral üksnes juhul, kui muud ravivõimalused ei sobi.

Ravimi kasutamine eesnäärmevähi korral ei muutu.

Soovitustes võetakse arvesse läbivaatamismenetlust seoses haruldase kasvaja – meningioomi – riskiga tsüproterooni kasutamisel. Üldiselt esineb see kõrvalnäht harva: meningioom võib tekkida 1–10 inimesel 10 000st, sõltuvalt annusest ja ravi kestusest. Risk suureneb kumulatiivse annuse suurenemisel (ravimi koguannus, mille patsient on võtnud ravi jooksul).

Kättesaadavad andmed ei tõenda riski ravimite korral, mis sisaldavad väikeses annuses (1 või 2 mg) tsüproterooni koos etüüülöstradiooli või östradioolvaleraadiga ja mida kasutatakse akne või hirsutismi raviks, rasestumisvastaste vahenditena või hormoonasendusraviks. Ettevaatusmeetmena ei tohi neid siiski kasutada inimesed, kellel on või on olnud meningioom. Suurema annusega ravimite korral on see piirang juba kehtestatud.

Arstid peavad jälgima patsiente meningioomi sümptomite suhtes, mis on näiteks nägemise muutused, kuulmislangus või tinnitus, lõhnataju kadumine, peavalu, mälukaotus, epilepsiahood või üla- ja alajäsemete nõrkus. Kui patsiendil diagnoositakse meningioom, tuleb ravi tsüproterooniga alaliselt lõpetada.

Ravimiohutuse pideva järelevalve osana peavad vähemalt 10 mg tsüproterooni sisaldavaid ravimeid turustavad ettevõtted tegema uuringu, et hinnata, kas ja kui palju arstid teavad meningioomiriski ja selle vältimist.

Meningioom on pea- ja seljaajukelmete haruldane kasvaja. See on tavaliselt healoomuline ning seda ei peeta vähkkasvajaks, kuid paiknemise tõttu pea- ja seljaaju ümber võivad meningioomid põhjustada raskeid probleeme.



Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel kiitis konsensuse alusel heaks inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm<sup>1</sup> ning see rakendatakse riiklikul tasandil.

### **Patsientide teave**

- Tsüproterooni sisaldavate ravimitega kaasneb meningioomi (teatud healoomuline ajukasvaja) risk. Risk, mis on väga väike, esineb eelkõige ravimi kasutamisel suurtes annustes (vähemalt 25 mg ööpäevas).
- Mõne näidustuse korral (nt liigkarvasus, juuste väljalangemine, akne või rasune nahk) tohib vähemalt 10 mg tsüproterooni sisaldavaid ravimeid kasutada üksnes juhul, kui muud ravivõimalused (sh väiksema tsüproterooniannusega ravimid) ei ole toimunud või neid ei saa kasutada. Kui ravim on hakanud toimima, tuleb annust järk-järgult vähendada väikseima efektiivse annuseni.
- Tsüproteroonravimeid tohib kasutada libiido vähendamiseks meeste seksuaalhälvete korral, kui muud ravivõimalused ei sobi.
- Kuigi puuduvad tõendid riski kohta seoses ravimitega, mis sisaldavad väikeses annuses tsüproterooni koos etüüülöstradioli või östradiolvaleraadiga, ei tohi ettevaatusmeetmena neid ravimeid kasutada inimestel, kellel on või on olnud meningioom. Ravimitele, mis sisaldavad tsüproterooni suuremas annuses, on juba kehtestatud piirang, mis keelab nende kasutamise meningioomi korral.
- Tsüproterooni kasutamine eesnäärmevähi korral ei muutu.
- Kui te kasutate tsüproteroonravimit ja teil on raviga seoses küsimusi, rääkige oma arsti või apteekriga.

### **Tervishoiutöötajate teave**

- Ühe või mitme meningioomi esinemisest on teatatud seoses tsüproteroonatsetaadi kasutamisega, peamiselt annuses vähemalt 25 mg ööpäevas.
- Risk suureneb koos tsüproteroonatsetaadi kumulatiivse annuse suurenemisega. Enamik juhtudest on teatatud pärast pikaajalist kokkupuudet (mitu aastat) tsüproterooni suurte annustega (vähemalt 25 mg ööpäevas).
- Ravimeid, mis sisaldavad vähemalt 10 mg tsüproterooni, tohib kasutada hirsutismi, androgeense alopeetsia, akne ja seborröa korral üksnes juhul, kui muud ravivõimalused, sealhulgas väikeses annuses ravimid (nt tsüproteroonatsetaat 2 mg / etüüülöstradiol 35 µg), ei ole toimunud. Pärast kliinilise seisundi leevenemist tuleb annust järk-järgult vähendada väikseima efektiivse annuseni.
- Tsüproteroonravimeid tohib kasutada libiido vähendamiseks meeste seksuaalhälvete korral, kui muud ravivõimalused ei sobi.
- Tervishoiutöötajad peavad jälgima patsiente meningioomi kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes kooskõlas kliinilise praktikaga. Sümptomid võivad olla ebaspetsiifilised, näiteks nägemise muutused, kuulmislanguus või tinnitus, lõhnataju kadumine, peavalu, mälukaotus, epilepsiahood või üla- ja alajäsemete nõrkus.

---

<sup>1</sup> Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh)

- Kui tsüproteroonatsetaadiga ravitaval patsiendil diagnoositakse meningioom, tuleb ravi kõigi tsüproterooni sisaldavate ravimitega alaliselt lõpetada.
- Tsüproteroonatsetaat (1 ja 2 mg) kombinatsioonis etüüülöstradioli või östradiolvaleraadiga on meningioomi või meningioomianamneesiga patsientidele vastunäidustatud. Tsüproterooni suuremas annuses sisaldavatel ravimitel on see vastunäidustus juba olemas.
- Tsüproterooni kasutamine eesnäärmevähi korral ei muutu. Tsüproteroonravimeid kasutatakse tavaliselt opereerimatu eesnäärmevähi raviks, sealhulgas esmase ägenemise ennetamiseks ravi ajal luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (LHRH) agonistidega.
- 2009. aastal lisati tsüproteroonatsetaadi seos meningioomiga esmakordselt nende ravimite ravimiteabesse, mis sisaldasid tsüproterooni ööpäevases annuses vähemalt 10 mg, koos vastunäidustusega inimestele, kellel oli anamneesis meningioom.
- See läbivaatusmenetlus hõlmas Prantsusmaa epidemioloogiauringu uusi tulemusi, mis tõendasid tsüproteroonatsetaadi ja meningioomi kumulatiivset annussõltuvat seost ([Weill et al](#)), ning Prantsusmaa ravimiameti ANSM tehtud analüüsi meningioomijuhtudest tsüproterooni kasutamisel Prantsusmaal. Lisati ka uued avaldatud teaduskirjanduse andmed ja ELi kõrvalnähtude andmebaasi (EudraVigilance) analüüs.

Tervishoiutöötajate teatis saadetakse õigeaegselt tervishoiutöötajatele, kes määravad, annustavad või manustavad ravimit. Tervishoiutöötajate teatis avaldatakse EMA veebilehe [asjaomases jaotises](#).

## Ravimi lisateave

Tsüproteroon on antiandrogeenne ravim, mis blokeerib androgeenide (meeste ja naiste teatud suguhormoonide) ja progesterooni (samuti suguhormoon) toime. Tsüproterooni sisaldavaid ravimeid turustatakse tablettidena (10 mg, 50 mg, 100 mg) ja süstelahusena (300 mg / 3 ml).

Tsüproteroonravimeid kasutatakse mitmesuguste androgeensõltuvate seisundite raviks, nt hirsutism (liigkarvasus), alopeetsia (juuste väljalangemine), akne, eesnäärmevähk, ja libiido vähendamiseks meeste seksuaalhälvete korral. Neid kasutatakse ka rasestumisvastaste vahenditena ja hormoonasendusravis. Tsüproteroonravimid sisaldavad kas tsüproterooni ainuravimina või väiksemas annuses tsüproterooni koos östrogeenidega (teatud suguhormoonid).

Tsüproteroon on saanud ELis müügiloa riiklike menetluste kaudu alates 1970. aastatest ja seda turustatakse retseptiravimina eri kaubanduslike nimetuste all.

## Menetluse lisateave

11. juulil 2019 algatati Prantsusmaa taotlusel tsüproterooni sisaldavate ravimite [direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31](#) kohane läbivaatamine.

Läbivaatamise korraldas alguses inimravimite ohutusprobleemide hindamise eest vastutav ravimiohutuse riskihindamise komitee, kes tegi mitu soovitusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitused edastati inimravimite vastastikuse tunnustamise menetluse ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale, kes kiitis need konsensuse alusel heaks 26. märtsil 2020. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on Euroopa Liidu liikmesriike ning Islandit, Liechtensteini ja Norrat esindav organ,

kes vastutab riiklike menetluste kaudu müügiloo saanud ravimite ühtlustatud ohutusstandardite tagamise eest.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitus hakkavad nüüd rakendama ELi liikmesriigid, Island, Liechtenstein, Norra ja Ühendkuningriik<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Alates 1. veebruarist 2020 ei ole Ühendkuningriik enam ELi liikmesriik. Üleminekuperioodil kohaldatakse Ühendkuningriigi suhtes siiski ELi õigust.