



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27. ožujka 2020.  
EMA/147755/2020

## Ograničenja primjene ciproterona zbog rizika od meningeoma

Odbor EMA-e za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) preporučio je 13. veljače 2020. da se lijekovi s dnevnim dozama ciproterona od 10 mg ili više koriste samo za stanja ovisna o androgenima, kao što su hirsutizam (pretjerana dlakavost), alopecija (gubitak kose), akne i seboreja (pretjerana masnoća kože) nakon što su se drugi načini liječenja, uključujući liječenje uz primjenu manjih doza, pokazali neuspješnima. Nakon što veće doze počnu djelovati, dozu je potrebno postupno smanjivati na najnižu učinkovitu dozu.

Lijekovi se smiju primjenjivati za smanjivanje spolnog nagona u muškaraca sa seksualnim devijacijama samo ako drugi načini liječenja nisu prikladni.

Nema promjene u primjeni lijekova za liječenje raka prostate u muškaraca.

Preporuke se temelje na ocjenjivanju rizika od nastanka rijetkog tumora meningeoma kod primjene ciproterona. Općenito, ova je nuspojava rijetka: može se javiti u od 1 do 10 na 10 000 osoba, ovisno o dozi i trajanju liječenja. Rizik se povećava s povećanjem kumulativnih doza (ukupna količina lijeka koju je bolesnik primio tijekom vremena).

Dostupni podaci ne ukazuju na rizik za lijekove s manjom dozom ciproterona koji sadrže 1 ili 2 miligrama ciproterona u kombinaciji s etinilestradiolom ili estradiol valeratom i koji se koriste za liječenje akni, hirsutizma, u svrhu kontracepcije ili u okviru hormonske nadomjesne terapije. Međutim, radi predostrožnosti, ne smiju se primjenjivati u osoba koje imaju ili su imale meningeom. To se ograničenje već primjenjuje za lijekove s većim dozama.

Liječnici trebaju pratiti bolesnike zbog mogućih simptoma meningeoma, koji mogu obuhvaćati promjene vida, gubitak sluha ili zujanje u ušima, gubitak osjeta njuha, glavobolje, gubitak pamćenja, napadaje ili slabost u rukama i nogama. Ako je bolesniku dijagnosticiran meningeom, mora se trajno prekinuti liječenje lijekovima koji sadrže ciproteron.

U okviru trajnog praćenja sigurnosti lijeka, od poduzeća koja stavljaju na tržište lijekove koji sadrže 10 mg ili više ciproterona zahtijevat će se da provedu ispitivanje kako bi se procijenili upoznatost liječnika s rizikom od meningeoma i način na koji se on može izbjeći.

Meningeom je rijedak tumor ovojnica koje prekrivaju mozak i leđnu moždinu. Najčešće je riječ o nemalignom tumoru koji se ne smatra rakom. Međutim, s obzirom na njihovu lokaciju u mozgu i leđnoj moždini te oko mozga i leđne moždine, meningeomi mogu uzrokovati ozbiljne probleme.



CMDh<sup>1</sup> je konsenzusom prihvatio preporuku PRAC-a te će se ona provesti izravno na nacionalnoj razini.

### **Informacije za bolesnike**

- Postoji rizik od toga da lijekovi koji sadrže ciproteron uzrokuju pojavu meningeoma (nekancerogenog tumora mozga). Rizik, koji je vrlo nizak, osobito se pojavljuje kada se lijekovi uzimaju u velikim dozama (25 mg dnevno ili više).
- Za neke primjene, kao što su liječenje pretjerane dlakavosti, gubitka kose, akni i masne kože, lijekovi koji sadrže 10 mg ili više ciproterona smiju se davati samo ako su se ostali načini liječenja, uključujući primjenom lijekova s manjom dozom ciproterona, pokazali neuspješnima ili se ne mogu koristiti. Nakon što lijekovi počnu djelovati, dozu je potrebno postupno smanjivati na najnižu djelotvornu dozu.
- Lijekovi koji sadrže ciproteron smiju se primjenjivati za smanjivanje spolnog nagona u muškaraca sa seksualnim devijacijama samo ako drugi načini liječenja nisu prikladni.
- Iako ne postoje dokazi o riziku za proizvode koji sadrže ciproteron u manjim dozama u kombinaciji s etinilestradiolom ili estradiol valeratom, radi predostrožnosti ti se lijekovi ne smiju primjenjivati u osoba koje imaju ili su imale meningeom. Za lijekove koji sadrže veće doze ciproterona već se primjenjuje ovo ograničenje i oni se ne primjenjuju u osoba s meningeomom.
- Nema promjene u primjeni lijekova koji sadrže ciproteron za liječenje raka prostate.
- Ako uzimate lijek koji sadrži ciproteron i imate bilo kakvih pitanja povezanih s liječenjem, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

### **Informacije za zdravstvene radnike**

- Zabilježena je pojava meningeoma (pojedinačnih i višestrukih) u vezi s primjenom ciproteron acetata, uglavnom pri dozama od 25 mg dnevno ili višim.
- Rizik se povećava s povećanjem kumulativnih doza ciproteron acetata. Većina je slučajeva zabilježena nakon produljene izloženosti (tijekom nekoliko godina) visokim dozama ciproterona (25 mg dnevno i više).
- Lijekovi koji sadrže 10 mg ili više ciproterona smiju se primjenjivati za hirutizam, androgenetsku alopeciju, akne i seboreju tek nakon što se ostali načini liječenja, koji mogu obuhvaćati lijekove koji sadrže manje doze ciproterona, kao što je 2 mg ciproteron acetata / 35 mikrograma etinilestradiola, pokazali neuspješnima. Nakon kliničkog poboljšanja dozu je potrebno postupno smanjivati na najnižu učinkovitu dozu.
- Lijekovi koji sadrže ciproteron smiju se primjenjivati za smanjivanje spolnog nagona u muškaraca sa seksualnim devijacijama samo ako drugi načini liječenja nisu prikladni.
- Zdravstveni radnici trebaju pratiti bolesnike zbog mogućih kliničkih znakova i simptoma meningeoma u skladu s kliničkom praksom. Simptomi mogu biti neodređeni i mogu obuhvaćati promjene vida, gubitak sluha ili zujanje u ušima, gubitak osjeta njuha, glavobolje koje se pogoršavaju s vremenom, gubitak pamćenja, napadaje ili slabost u udovima.
- Ako je bolesniku koji se liječi ciproteron acetatom dijagnosticiran meningeom, mora se trajno prekinuti liječenje svim proizvodima koji sadrže ciproteron.

---

<sup>1</sup> Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove

- Ciproteron acetat (1 i 2 mg) u kombinaciji s etinilestradiolom ili estradiol valeratom bit će kontraindiciran u bolesnika s meningeomom ili bolesnika koji u povijesti bolesti imaju meningeom. Lijekovi koji sadrže veće doze ciproterona već imaju ovu kontraindikaciju.
- Nema promjene u primjeni lijekova koji sadrže ciproteron za liječenje raka prostate. Ti se lijekovi koriste kao antiandrogensko liječenje kod raka prostate koji se ne može kirurški liječiti, uključujući u svrhu sprječavanja početnog pogoršanja u liječenju agonistom hormona koji otpušta luteinizirajući hormon (engl. *luteinizing hormone releasing hormone*, LHRH).
- Povezanost ciproteron acetata s meningeomom prvi je put 2009. uvrštena u informacije o lijeku za lijekove s dnevnim dozama ciproterona od 10 mg ili više, uz kontraindikaciju za osobe koje u povijesti bolesti imaju meningeom.
- Ovo je ocjenjivanje obuhvaćalo nedavne zaključke iz francuskog epidemiološkog ispitivanja u kojemu je dokazana povezanost između ciproteron acetata i meningeoma koja ovisi o kumulativnoj dozi ([Weill et al.](#)) te iz analize slučajeva meningeoma s uporabom ciproterona u Francuskoj koju je provela francuska agencija za lijekove ANSM. Također su uvrštene i nedavno objavljena literatura i analiza baze podataka štetnih događaja EU-a EudraVigilance.

Zdravstvenim radnicima koji propisuju, doziraju ili daju lijek pravodobno će biti poslana izravna obavijest. Izravna obavijest zdravstvenim radnicima bit će objavljena i na [posebnoj stranici](#) na mrežnom mjestu EMA-e.

---

## Više o lijeku

Ciproteron je antiandrogeni lijek, što znači da blokira djelovanje androgena, vrste spolnog hormona prisutnog u muškaraca i žena, te djeluje na isti način kao i drugi spolni hormon naziva progesteron. Lijekovi koji sadrže ciproteron dostupni su u obliku tableta (10 mg, 50 mg, 100 mg) i otopine za injekciju (300 mg/3 ml). Lijekovi koji sadrže ciproteron koriste se za liječenje različitih stanja koja ovise o androgenu, kao što su hirsutizam (pretjerana dlakavost), alopecija (gubitak kose), akne, rak prostate i smanjenje spolnog nagona u muškaraca sa seksualnim devijacijama. Također se koriste u svrhu kontracepcije i u okviru hormonske nadomjesne terapije. Lijekovi koji sadrže ciproteron sadrže sam ciproteron ili ciproteron u manjoj dozi u kombinaciji s estrogenom (trećom vrstom spolnog hormona).

Ciproteron je odobren u EU-u nacionalnim postupcima od sedamdesetih godina 20. stoljeća i dostupan je na recept pod različitim trgovačkim nazivima.

## Više o postupku

Ocjenjivanje lijekova koji sadrže ciproteron pokrenuto je 11. srpnja 2019. na zahtjev Francuske, u skladu s [člankom 31. Direktive 2001/83/EZ](#).

Ocjenjivanje je prvotno proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), odbor odgovoran za ocjenu sigurnosnih pitanja koja se odnose na lijekove za humanu uporabu, koji je donio niz preporuka.

Preporuka PRAC-a poslana je Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) koja ju je prihvatila konsenzusom 26. ožujka 2020. CMDh je tijelo koje zastupa države članice EU-a te Island, Lihtenštajn i Norvešku.

Odgovorno je za jamčenje usklađenih sigurnosnih standarda za lijekove odobrene nacionalnim postupcima.

Preporuka PRAC-a bit će provedena u državama članicama EU-a, Islandu, Lihtenštajnu, Norveškoj i Ujedinjenoj Kraljevini<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Od 1. veljače 2020. Ujedinjena Kraljevina više nije država članica EU-a. Međutim, pravo EU-a nastavlja se primjenjivati na Ujedinjenu Kraljevinu tijekom prijelaznog razdoblja.