



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 marca 2020 r.
EMA/147755/2020

Ograniczenie stosowania cyproteronu z powodu ryzyka wystąpienia oponiaka

Dnia 13 lutego 2020 r. działający przy EMA Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) zalecił, by leki zawierające dobowe dawki cyproteronu wynoszące co najmniej 10 mg były stosowane wyłącznie w chorobach związanych z nadmiernym wydzielaniem androgenów, takich jak hirsutyzm (nadmierne owłosienie), łysienie (wypadanie włosów), trądzik i łojotokowe zapalenie skóry (nadmierne wydzielanie łoju), jedynie w przypadku niepowodzenia innych możliwości leczenia, w tym przyjmowania mniejszych dawek cyproteronu. Gdy większe dawki danego leku zaczną działać, dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej skutecznej dawki.

W przypadku obniżania popędu seksualnego u mężczyzn z zaburzeniami preferencji seksualnych leki należy stosować tylko wówczas, gdy inne możliwości leczenia są nieodpowiednie.

Nie wprowadza się zmian w stosowaniu leków u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego.

Zalecenia wynikają z analizy ryzyka wystąpienia rzadkiego nowotworu — oponiaka — wskutek stosowania cyproteronu. Ogólnie to działanie niepożądane jest rzadkie: może występować u 1–10 na 10 000 osób w zależności od dawki i czasu trwania leczenia. Ryzyko rośnie wraz ze zwiększającymi się dawkami skumulowanymi (czyli całkowitą ilością leku, jaką pacjent przyjął z czasem).

Dostępne dane wskazują, że ryzyko nie występuje w przypadku produktów zawierających mniejsze dawki cyproteronu, tj. 1 mg albo 2 mg, w skojarzeniu z etynyloestradiolem lub walerianianem estradiolu, stosowanych w leczeniu trądziku, hirsutyzmu, jako antykoncepcja lub hormonalna terapia zastępcza. W ramach środków ostrożności leków tych nie należy jednak stosować u pacjentów z oponiakami występującymi obecnie albo w wywiadzie. Ograniczenie to obowiązuje już w przypadku leków o większych dawkach.

Lekarze powinni kontrolować pacjentów pod kątem występowania objawów podmiotowych oponiaka, które mogą obejmować zmiany widzenia, ubytek słuchu lub dzwonienie w uszach, utratę powonienia, bóle głowy, utratę pamięci, drgawki lub osłabienie rąk i nóg. W przypadku stwierdzenia oponiaka u pacjenta należy definitywnie przerwać leczenie produktami zawierającymi cyproteron.

W ramach trwającego nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania leków firmy wytwarzające leki zawierające 10 mg albo większą dawkę cyproteronu będą zobowiązane przeprowadzić badanie oceniające, czy lekarze są świadomi ryzyka wystąpienia oponiaka i sposobów jego unikania.

Oponiak to rzadki nowotwór błon otaczających mózg i rdzeń kręgowy. Zwykle uznawany jest za niezłośliwy i nie jest klasyfikowany jako rak, ale ze względu na umiejscowienie w obrębie lub w otoczeniu mózgu i rdzenia kręgowego może powodować poważne problemy.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Zalecenie PRAC zostało przyjęte przez CMDh¹ w drodze konsensusu i będzie wdrażane bezpośrednio na szczeblu krajowym.

Informacje dla pacjentów

- Stosowanie leków zawierających cyproteron wiąże się z ryzykiem wystąpienia oponiaka (niezłośliwego nowotworu mózgu). Ryzyko to jest bardzo niskie i pojawia się zwłaszcza w przypadku przyjmowania leków w dużych dawkach (25 mg na dobę albo więcej).
- W niektórych wskazaniach — takich jak nadmierne owłosienie, utrata włosów, trądzik i łojotok — leki zawierające co najmniej 10 mg cyproteronu powinny być podawane tylko wtedy, gdy inne możliwości leczenia, w tym leki z mniejszymi dawkami cyproteronu, nie działały albo nie mogły być stosowane. Gdy leki zaczną działać, dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej skutecznej dawki.
- W przypadku obniżania popędu seksualnego u mężczyzn z zaburzeniami preferencji seksualnych leki zawierające cyproteron należy stosować tylko wtedy, gdy inne możliwości leczenia są nieodpowiednie.
- Choć nie ma dowodów na występowanie ryzyka w przypadku produktów zawierających cyproteron w małych dawkach w skojarzeniu z etynyloestradiolem lub walerianianem estradiolu, to jednak w ramach środków ostrożności leków tych nie należy stosować u pacjentów z oponiakiem występującym obecnie albo w wywiadzie. Istnieje już ograniczenie polegające na tym, że leki zawierające duże dawki cyproteronu nie mogą być stosowane u pacjentów z oponiakiem.
- Nie wprowadza się zmian w stosowaniu leków zawierających cyproteron w leczeniu raka gruczołu krokowego.
- W przypadku przyjmowania leku zawierającego cyproteron wszystkie pytania dotyczące leczenia należy kierować do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.

Informacje dla pracowników opieki zdrowotnej

- W związku ze stosowaniem octanu cyproteronu — głównie w dawkach wynoszących 25 mg na dobę i więcej — zgłaszano występowanie oponiaków (pojedynczych i mnogich).
- Ryzyko rośnie wraz ze zwiększającymi się dawkami skumulowanymi octanu cyproteronu. Większość przypadków zgłoszono po długiej (kilkuletniej) ekspozycji na duże dawki cyproteronu (25 mg na dobę i więcej).
- Produkty lecznicze zawierające co najmniej 10 mg cyproteronu powinny być stosowane wyłącznie w przypadku hirsutyzmu, łysienia androgenowego, trądziku i łojotokowego zapalenia skóry, gdy inne możliwości leczenia, w tym leki zawierające cyproteron w małych dawkach, jak np. skojarzenie 2 mg octanu cyproteronu z 35 µg etynyloestradiolu, okazały się nieskuteczne. Po poprawie stanu klinicznego dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej skutecznej dawki.
- W przypadku obniżania popędu seksualnego u mężczyzn z zaburzeniami preferencji seksualnych leki zawierające cyproteron należy stosować tylko wtedy, gdy inne możliwości leczenia są nieodpowiednie.
- Pracownicy opieki zdrowotnej powinni kontrolować pacjentów pod kątem występowania klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych oponiaka w sposób zgodny z postępowaniem klinicznym. Objawy mogą być nieswoiste i obejmować zmiany widzenia, ubytek słuchu lub dzwonienie w

¹ Grupa koordynacyjna ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi.

uszech, utratę powonienia, nasilające się z czasem bóle głowy, utratę pamięci, drgawki lub osłabienie kończyn.

- W przypadku stwierdzenia oponiaka u pacjenta leczonego octanem cyproteronu należy definitywnie przerwać leczenie produktami zawierającymi cyproteron.
- Octan cyproteronu (1 mg i 2 mg) w skojarzeniu z etynyloestradiolem lub walerianianem estradiolu jest przeciwwskazany u pacjentów z oponiakami występującymi obecnie albo w wywiadzie. Takie przeciwwskazanie dotyczy już produktów leczniczych z większymi dawkami cyproteronu.
- Nie wprowadza się zmian w stosowaniu leków zawierających cyproteron w leczeniu raka gruczołu krokowego. Są one stosowane jako terapia antyandrogenowa w nieoperacyjnym raku gruczołu krokowego, w tym w zapobieganiu początkowemu zaostrzeniu choroby podczas leczenia agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).
- Związek między octanem cyproteronu a oponiakami po raz pierwszy opisano w 2009 r. w drukach informacyjnych leków zawierających dobowe dawki cyproteronu wynoszące 10 mg albo więcej wraz z przeciwwskazaniem do stosowania u osób z wywiadem obciążonym oponiakami.
- W niniejszym przeglądzie uwzględniono najnowsze wyniki prowadzonego we Francji badania epidemiologicznego, które wykazują zależność między dawką skumulowaną octanu cyproteronu a występowaniem oponiaka ([Weill i in.](#)), a także analizę przeprowadzoną przez francuski urząd ds. leków (ANSM), dotyczącą przypadków wystąpienia oponiaka u pacjentów stosujących cyproteron we Francji. Uwzględniono również najnowsze publikacje i analizę unijnej bazy danych zdarzeń niepożądanych EudraVigilance.

Pracownikom opieki zdrowotnej przepisującym, wydającym lub podającym lek zostanie przekazane w odpowiednim czasie bezpośrednio pismo w tej sprawie (DHPC). Będzie ono też opublikowane na [specjalnej stronie internetowej](#) w witrynie EMA.

Więcej informacji o leku

Cyproteron jest antagonistą androgenów, co oznacza, że blokuje działanie androgenów — hormonów płciowych obecnych u mężczyzn i kobiet — i działa w taki sam sposób jak inny hormon płciowy nazywany progesteronem. Leki zawierające cyproteron dostępne są w postaci tabletek (10 mg, 50 mg, 100 mg) i roztworu do wstrzykiwań (300 mg/3 ml). Stosowane są w leczeniu różnych chorób związanych z nadmiernym wydzielaniem androgenów, takich jak hirsutyzm (nadmierne owłosienie), łysienie (wypadanie włosów), trądzik, rak gruczołu krokowego i obniżanie popędu seksualnego u mężczyzn z zaburzeniami preferencji seksualnych. Są także stosowane jako antykoncepcja i hormonalna terapia zastępcza. Leki zawierają sam cyproteron albo małą dawkę cyproteronu w skojarzeniu z estrogenem (jeszcze innym rodzajem hormonu płciowego).

Cyproteron został dopuszczony do obrotu w UE w ramach procedury krajowej w latach 70. XX w. i jest dostępny na receptę pod różnymi nazwami handlowymi.

Dalsze informacje o procedurze

Procedurę oceny produktów leczniczych zawierających cyproteron wszczęto w dniu 11 lipca 2019 r. na wniosek Francji zgodnie z [art. 31 dyrektywy 2001/83/WE](#).

Ocenę przeprowadził najpierw PRAC, odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, który wydał zbiór zaleceń.

Zalecenie PRAC zostało przesłane do CMDh, która w dniu 26 marca 2020 r. przyjęła je w drodze konsensusu. CMDh to organ reprezentujący państwa członkowskie UE oraz Islandię, Liechtenstein i Norwegię. Grupa ta jest odpowiedzialna za ujednoczenie standardów bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do leków dopuszczonych do obrotu w wyniku procedur krajowych.

Zalecenie PRAC będzie teraz wdrażane przez państwa członkowskie UE, Islandię, Liechtenstein, Norwegię i Zjednoczone Królestwo².

² Od 1 lutego 2020 r. Zjednoczone Królestwo nie jest już państwem członkowskim UE. Jednak w okresie przejściowym prawo UE nadal ma zastosowanie do Zjednoczonego Królestwa.