



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27. marec 2020  
EMA/147755/2020

## Omejitve pri uporabi ciproterona zaradi tveganja za meningiom

Odbor za varnost pri agenciji EMA (PRAC) je 13. februarja 2020 priporočil, naj se zdravila z dnevnim odmerkom ciproterona v jakosti 10 mg ali več pri stanjih, odvisnih od androgenov, kot so hirsutizem (čezmerna poraščenost), alopecija (izpadanje las in dlak), akne in seboreja (premastna koža), uporabljajo samo, ko so bile druge možnosti zdravljenja, vključno z zdravljenjem z manjšimi odmerki, neuspešne. Ko večji odmerki začnejo delovati, je treba odmerek postopoma zmanjšati do najmanjšega učinkovitega odmerka.

Zdravila se smejo uporabljati za zmanjšanje spolnega nagona pri moških s spolnimi odkloni samo, kadar druge možnosti zdravljenja niso primerne.

Pri uporabi zdravil za raka prostate pri moških ni sprememb.

Priporočila sledijo pregledu tveganja za redek tumor meningiom zaradi jemanja ciproterona. Na splošno je ta neželeni učinek redek: pojavi se lahko pri 1 do 10 od 10 000 bolnikov, odvisno od odmerka in trajanja zdravljenja. Tveganje se povečuje z naraščajočim kumulativnim odmerkom (celotno količino zdravila, ki jo bolnik sčasoma prejme).

Razpoložljivi podatki ne kažejo tveganja pri zdravilih z majhnim odmerkom ciproterona, ki vsebujejo 1 ali 2 miligrama ciproterona v kombinaciji z etinilestradiolom ali estradiolvaleratom, ki se uporabljajo pri zdravljenju aken, hirsutizma, kot kontracepcija ali pri hormonskem nadomestnem zdravljenju. Vendar jih iz previdnosti ne smemo uporabljati pri ljudeh, ki imajo ali so imeli meningiom. Ta omejitev že velja za zdravila z večjim odmerkom.

Zdravniki morajo bolnike spremljati glede simptomov meningioma, ki lahko vključujejo spremembe vida, izgubo sluha ali zvonjenje v ušesih, izgubo vonja, glavobole, izgubo spomina, epileptične napade ali oslabelost rok in nog. Če se pri bolniku diagnosticira meningiom, je treba zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo ciproteron, trajno prekiniti.

V sklopu stalnega nadzora varnosti zdravil bodo morala podjetja, ki tržijo zdravila, ki vsebujejo 10 mg ali več ciproterona, opraviti študijo za oceno ozaveščenosti zdravnikov o tveganju za meningiom in preprečevanju tega tveganja.

Meningiom je redek tumor ovojnic, ki obdajajo možgane in hrbtenjačo. Običajno ni malignen in ne velja za vrsto raka, vendar meningiomi zaradi svoje lokacije v možganih in hrbtenjači ter okoli njih lahko povzročajo resne težave.

Priporočilo odbora PRAC je soglasno sprejela skupina CMDh<sup>1</sup>, uveljavljeno pa bo neposredno na nacionalni ravni.

<sup>1</sup> Skupina za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini.



## Informacije za bolnike

- Pri zdravilih, ki vsebujejo ciproteron, obstaja tveganje za pojav meningioma (vrste nerakavega možganskega tumorja). Tveganje, ki je zelo majhno, se pojavi predvsem ob jemanju večjih odmerkov zdravil (25 mg na dan ali več).
- Pri nekaterih uporabah (čezmerni poraščenosti, izpadanju las in dlak, aknah in mastni koži) se smejo zdravila, ki vsebujejo 10 mg ali več ciproterona, dajati samo, kadar druge možnosti zdravljenja, vključno z zdravili z manjšim odmerkom ciproterona, niso bile učinkovite ali jih ni mogoče uporabiti. Ko odmerek začne delovati, ga je treba postopoma zmanjšati do najmanjšega učinkovitega odmerka.
- Zdravila s ciproteronom se smejo uporabljati za zmanjšanje spolnega nagona pri moških s spolnimi odkloni samo, kadar druge možnosti zdravljenja niso primerne.
- Čeprav ni dokazov za tveganje pri zdravilih, ki vsebujejo ciproteron v manjšem odmerku v kombinaciji z etinilestradiolom ali estradiolvaleratom, se iz previdnosti teh zdravil ne sme uporabljati pri ljudeh, ki imajo ali so imeli meningiom. Za zdravila, ki vsebujejo ciproteron v večjem odmerku, že velja omejitev, da se ne smejo uporabljati pri meningiomu.
- Pri uporabi zdravil s ciproteronom za raka prostate ni sprememb.
- Če jemljete zdravilo s ciproteronom in imate kakršna koli vprašanja glede zdravljenja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## Informacije za zdravstvene delavce

- V povezavi z uporabo ciproteronacetata, predvsem v odmerkih 25 mg/dan in več, so poročali o pojavu meningiomov (posameznih in multiplih).
- Tveganje se povečuje z naraščajočimi kumulativnimi odmerki ciproteronacetata. O večini primerov so poročali po dolgotrajni (večletni) izpostavljenosti velikim odmerkom ciproterona (25 mg na dan in več).
- Zdravila, ki vsebujejo 10 mg in več ciproterona, se smejo pri hirsutizmu, androgeni alopeciji, aknah in seboreji uporabljati samo, kadar so bile druge možnosti zdravljenja, kar lahko vključuje zdravila, ki vsebujejo ciproteron v majhnem odmerku, kot je ciproteronacetat 2 mg/etinilestradiol 35 mikrogramov, neučinkovite. Po kliničnem izboljšanju je treba odmerek postopoma zmanjšati do najmanjšega učinkovitega odmerka.
- Zdravila s ciproteronom se smejo uporabljati za zmanjšanje spolnega nagona pri moških s spolnimi odkloni samo, kadar drugi načini zdravljenja niso primerni.
- Zdravstveni delavci morajo bolnike spremljati glede kliničnih znakov in simptomov meningioma v skladu s klinično prakso. Simptomi so lahko nespecifični in vključujejo spremembe vida, izgubo sluha ali zvonjenje v ušesih, izgubo vonja, glavobole, ki se sčasoma poslabšujejo, izgubo spomina, epileptične napade ali oslabelost okončin.
- Če se pri bolniku, ki se zdravi s ciproteronacetatom, diagnosticira meningiom, je treba zdravljenje z vsemi zdravili, ki vsebujejo ciproteron, trajno prekiniti.
- Ciproteronacetat (1 mg in 2 mg) v kombinaciji z etinilestradiolom ali estradiolvaleratom je pri bolnikih z meningiomom ali anamnezo meningioma kontraindiciran. Pri zdravilih, ki vsebujejo ciproteron v večjih odmerkih, ta kontraindikacija že obstaja.
- Pri uporabi zdravil s ciproteronom za raka prostate ni sprememb. Ta zdravila se uporabljajo za antiandrogeno zdravljenje pri neresektabilnem raku prostate, kar vključuje tudi preprečevanje začetnega izbruha pri zdravljenju z agonisti gonadoliberina (LHRH).

- Povezavo med ciproteronacetatom in meningiomom so v informacije o zdravilu za zdravila z dnevnimi odmerki ciproterona 10 mg ali več prvič dodali leta 2009, s kontraindikacijo za osebe z anamnezo meningioma.
- Ta pregled vključuje nedavne rezultate francoske epidemiološke študije, ki kaže na povezavo med ciproteronacetatom in meningiomom, odvisno od kumulativnega odmerka ([Weill idr.](#)), in analizo primerov meningioma pri uporabi ciproterona v Franciji, ki jo je opravila francoska agencija za zdravila ANSM. Vključeni sta bili tudi nedavno objavljena literatura in analiza zbirke podatkov neželenih dogodkov v EU, EudraVigilance.

Zdravstvenim delavcem, ki predpisujejo, izdajajo ali dajejo zdravilo, bo pravočasno poslano neposredno obvestilo za zdravstvene delavce (DHPC). Obvestilo bo objavljeno tudi na [posebni strani](#) na spletnem mestu agencije EMA.

---

## **Več o zdravilu**

Ciproteron je antiandrogeno zdravilo, kar pomeni, da zavira delovanje androgenov, vrste spolnih hormonov, ki jih najdemo pri moških in ženskah, ter deluje enako kot drug spolni hormon, imenovan progesteron. Zdravila, ki vsebujejo ciproteron, so na voljo v obliki tablet (10 mg, 50 mg, 100 mg) in v obliki raztopine za injiciranje (300 mg/3 ml). Zdravila s ciproteronom se uporabljajo za zdravljenje različnih stanj, odvisnih od androgenov, kot so hirsutizem (čezmerna poraščenost), alopecija (izpadanje las in dlak), akne, rak prostate in zmanjšanje spolnega nagona pri moških s spolnimi odkloni. Uporabljajo se tudi kot kontracepcija in pri hormonskem nadomestnem zdravljenju. Zdravila s ciproteronom vsebujejo bodisi samo ciproteron ali ciproteron v manjšem odmerku v kombinaciji z estrogenom (tretjo vrsto spolnega hormona).

Ciproteron je v EU odobren od 70. let 20. stoletja po nacionalnih postopkih in je na voljo na recept pod različnimi trgovskimi imeni.

## **Več o postopku**

Pregled zdravil, ki vsebujejo ciproteron, se je začel 11. julija 2019 na zahtevo Francije v skladu s [členom 31 Direktive 2001/83/ES](#).

Pregled je najprej opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (odbor PRAC), ki je odgovoren za presojo varnostnih vprašanj v zvezi z zdravili za uporabo v humani medicini, in podal več priporočil.

Priporočilo odbora PRAC je bilo poslano Skupini za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (skupini CMDh), ki je stališče soglasno sprejela 26. marca 2020. Skupina CMDh je organ, ki zastopa države članice EU ter Islandijo, Lihtenštajn in Norveško. Odgovorna je za zagotovitev usklajenih varnostnih standardov za zdravila, ki so odobrena po nacionalnih postopkih.

Priporočilo odbora PRAC bodo zdaj uveljavile države članice EU, Islandija, Lihtenštajn, Norveška in Združeno kraljestvo<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Združeno kraljestvo od 1. februarja 2020 ni več država članica EU. Še vedno pa se bo zanjo v prehodnem obdobju uporabljalo pravo EU.