

29.5.2020

## **Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce**

### **Omejitve pri uporabi ciproteronacetata (Androcur) zaradi tveganja za pojav meningiomov**

Spoštovani!

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas Bayer d.o.o. obvešča o naslednjem:

#### ***Povzetek***

- **V povezavi z uporabo ciproteronacetata, predvsem pri odmerkih 25 mg na dan in več, so poročali o pojavu (posameznega ali več) meningiomov.**
- **Tveganje za pojav meningiomov se poveča s povečevanjem kumulativnega odmerka ciproteronacetata.**
- **Uporaba ciproteronacetata je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo ali so imeli meningiom.**
- **Bolnike je treba spremljati za klinične znake in simptome meningioma v skladu s klinično prakso.**
- **Če je pri bolniku, ki se zdravi s ciproteronacetatom diagnosticiran meningiom, je treba zdravljenje s ciproteronacetatom trajno prekiniti.**
- **Ciproteronacetat se uporablja v odmerku 50 mg pri ženskah z izrazitimi znaki androgenizacije, npr. zelo hud hirzutizem z od androgenov odvisnim močnim izpadanjem las, ki ju pogosto spremljata hujša seboreja in/ali akne, kadar zdravila, ki vsebujejo samo nizek odmerek ciproterona, ali drugi načini zdravljenja niso bili učinkoviti.**
- **Ciproteronacetat se uporablja v odmerku 50 mg ali 100 mg za zmanjšanje spolnega nagona pri patološko povečanem spolnem nagonu pri moških, le kadar druga zdravljenja niso primerna.**
- **Glede uporabe ciproteronacetata za antiandrogeno zdravljenje pri neoperabilnem raku prostate ni sprememb.**

### **Dodatne informacije glede varnosti**

Terapevtske indikacije za zdravljenje samo s ciproteronacetatom (CPA) v odmerkih 50 mg pri ženskah vključujejo izrazite znake androgenizacije, npr. zelo hud hirzutizem z od androgenov odvisnim močnim izpadanjem las, ki ju pogosto spremljata hujša seboreja in/ali akne.

Terapevtske indikacije za zdravljenje v odmerkih 50 mg in 100 mg pri moških vključujejo antiandrogeno zdravljenje pri neoperabilnem raku prostate ter zmanjšanje spolnega nagona pri patološko povečanem spolnem nagonu.

Meningiomi so redki tumorji možganskih ovojnic. Klinični znaki in simptomi meningioma so lahko nespecifični in lahko vključujejo spremembe vida, izgubo sluha in zvonjenje v ušesih, izgubo vonja, glavobole, ki se poslabšujejo s časom, izgubo spomina, krče ali šibkost v okončinah.

Povezavo med velikimi odmerki (50 mg na dan) ciproteronacetata in meningiomi so prvič opisali leta 2008 in v povzetke glavnih značilnosti zdravila za zdravila, ki vsebujejo ciproteronacetat v odmerkih 10 mg in več, so bili dodani kontraindikacija (anamneza) meningioma in opozorilo glede tveganja za pojav meningiomov. Nedavno so izsledki francoske epidemiološke kohortne študije pokazali od kumulativnega odmerka odvisno povezavo med ciproteronacetatom in pojavom meningiomov.<sup>1</sup> Ta študija je temeljila na podatkih francoske zdravstvene zavarovalnice (CNAM) in je vključevala populacijo 253.777 žensk, ki so jemale tablete ciproterona v odmerkih 50 - 100 mg. Primerjali so pogostnost pojava meningiomov, zdravljenih kirurško ali z obsevanjem, pri ženskah, ki so bile izpostavljene velikim odmerkom ciproteronacetata (kumulativni odmerek  $\geq 3$  g), in ženskah, ki so bile malo izpostavljene ciproteronacetatu (kumulativni odmerek  $< 3$  g). Dokazana je bila povezava med kumulativnim odmerkom in odzivom.

Kumulativni odmerek ciproteronacetata	Stopnja incidence (bolnik - let)	HR <sub>adj</sub> (95- odstotni interval zaupanja) <sup>a</sup>
majhna izpostavljenost (< 3 g)	4,5/100.000	Ref.
izpostavljenost $\geq 3$ g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 do 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 do 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
več kot 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

HR<sub>adj</sub> - prilagojeno razmerje tveganja (HR - Hazard Ratio)

<sup>a</sup> Prilagojeno glede na starost kot časovno odvisno spremenljivko in raven estrogena ob vključitvi

Na primer kumulativni odmerek 12 g lahko ustreza enoletnemu zdravljenju z odmerkom 50 mg/dan 20 dni vsak mesec.

Glede na te podatke, je treba zdravljenje s ciproteronacetatom 50 mg ali 100 mg omejiti na stanja, ko drugi načini zdravljenja ali posegi niso na voljo ali se smatrajo za neprimerne pri vseh indikacijah, razen pri raku prostate. Uporabiti je treba najmanjši še učinkovit odmerek.

Ciproteronacetat (2 mg) je v kombinaciji z etinilestradiolom (EE) indiciran za zdravljenje zmernih do hudih aken, povezanih z občutljivostjo za androgene (z ali

brez seboreje) in/ali hirzutizmom, pri ženskah v rodni dobi. Novih pomislekov glede varnosti nizkih odmerkov zdravil, ki vsebujejo kombinacijo ciproteronacetata in etinilestradiola, zaradi tveganja za pojav meningiomov ni bilo. Glede na to, da se tveganje za pojav meningiomov povečuje s povečevanjem kumulativnega odmerka ciproteronacetata, so kombinacije z nizkimi odmerki kontraindicirane pri bolnikih, ki imajo ali so imeli meningiom.

### ***Poziv k poročanju o domnevnih neželenih učinkih***

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Androcur, poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17), na način, kot je objavljeno na spletni strani [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si).

### ***Kontaktne podatke imetnika dovoljenja za promet z zdravilom***

Bayer d. o. o.  
Bravničarjeva 13  
1000 Ljubljana  
Tel.: +386 (0)1 58 14 400  
Faks.: +386 (0)1 58 14 403  
Elektronska pošta: [mi.slovenia@bayer.com](mailto:mi.slovenia@bayer.com)

### ***Literatura***

1. Weill A et al. (2019 Jun). Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Paris: ANSM.  
[https://www.ansm.sante.fr/var/an-sm\\_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf)

S spoštovanjem,

### ***Bayer d.o.o.***

Lucija Zlodi Gošnik, mag. farm.  
vodja medicinskega oddelka