

# CAVE!

## Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

16. duben 2020

### **Cyproteron acetát – omezení používání kvůli riziku meningiomu**

**Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,**

společnost Bayer AG po dohodě s Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) a Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) si Vás dovoluje informovat o následujících skutečnostech:

#### **Shrnutí**

- **V souvislosti s používáním cyproteron acetátu, zejména v dávkách 25 mg/den a vyšších, byl hlášen výskyt meningiomů (jednočetných a vícečetných).**
- **Riziko vzniku meningiomu narůstá se zvyšujícími se kumulativními dávkami.**
- **Použití cyproteron acetátu je kontraindikováno u pacientů s meningiomech nebo s meningiomech v anamnéze.**
- **Pacienti s meningiomech mají být sledováni v souladu s klinickou praxí.**
- **Jestliže je u pacienta léčeného cyproteron acetátem diagnostikován meningiom, léčba musí být trvale ukončena.**
- **Pro léčbu těžkých známek androgenizace u žen (např. závažný hirsutismus, těžká androgenní alopecie, často spojená s těžkou formou akné a/nebo seborey) je cyproteron acetát 50 mg indikován pouze pokud nebylo dosaženo uspokojivých výsledků s léčivými přípravky s nižší dávkou cyproteron acetátu nebo s jinými možnostmi léčby.**
- **Pro potlačení sexuálního pudu u sexuálních deviací u mužů se může cyproteron acetát 50 mg/100 mg/300 mg/3 ml použít pouze pokud se jiné intervence považují za nevhodné.**
- **V indikaci antiandrogenní léčba inoperbilního karcinomu prostaty se používání cyproteron acetátu nemění.**

## Informace o bezpečnostním riziku

Terapeutické indikace cyproteron acetátu (CPA) v monoterapii v dávce 50 mg u žen zahrnují středně závažné až závažné známky androgenizace, např. hirsutismus, androgenetickou alopecii, akné a seboreu.

Terapeutické indikace u mužů (50 mg, 100 mg a 300 mg/3 ml) zahrnují antiandrogenní léčbu u inoperabilního karcinomu prostaty a potlačení sexuálního pudu u hypersexuality a sexuálních aberací.

Meningiom je vzácný nádor, který vzniká na membránách pokrývajících mozek a míchu. Klinické známky a symptomy meningiomu mohou být nespecifické a mohou zahrnovat změny vidění, ztrátu sluchu či zvonění v uších, ztrátu čichu, bolesti hlavy, které se postupně zhoršují, ztrátu paměti, záchvaty nebo slabost horních či dolních končetin.

Souvislost vysoké dávky (50 mg/den) CPA se vznikem meningiomu byla poprvé popsána v roce 2008 a SmPC přípravků obsahujících CPA o síle 10 mg a více bylo aktualizováno doplněním kontraindikace meningiomu (meningiomu v anamnéze) a upozorněním na riziko vzniku meningiomu.

Nedávno byla na základě výsledků francouzské epidemiologické kohortové studie zjištěna souvislost mezi cyproteron acetátem a rizikem vzniku meningiomu, které je závislé na kumulativní dávce.<sup>1</sup>

Zmíněná studie vycházela z údajů francouzského Národního fondu zdravotního pojištění (CNAM) a zahrnovala populaci 253 777 žen užívajících 50 – 100 mg tablety cyproteronu. Srovnávána byla incidence meningiomu léčeného chirurgicky nebo radioterapií u žen vystavených vysokým dávkám cyproteron acetátu (kumulativní dávka  $\geq$  3 g) a u žen, jež byly cyproteron acetátu vystaveny jen nepatrně (kumulativní dávka  $<$  3 g). Byl prokázán vztah kumulativní dávky a odpovědi.

Kumulativní dávka cyproteron-acetátu	Incidence (pacient-roky)	HR <sub>adj</sub> (95% CI) <sup>a</sup>
Mírná expozice (<3 g)	4,5/100 000	Ref.
Expozice $\geq$ 3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 až 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 až 60g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
více než 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

<sup>a</sup> Hodnoceno na základě věku jako časově závislé proměnné a užívání estrogenu při zařazení

Kumulativní dávka 12 g může odpovídat například jednomu roku léčby dávkou 50 mg denně 20 dní každý měsíc.

Ve světle těchto údajů má být léčba cyproteron acetátem 10 mg, 50 mg, 100 mg nebo 300 mg/3 ml omezena na situace kde alternativní léčba nebo intervence jsou nedostupné nebo jsou považovány za nevhodné u všech indikací s výjimkou karcinomu prostaty. Rovněž má být použita nejnižší možná účinná dávka.

Cyproteron acetát (1 a 2 mg) v kombinaci s ethinylestradiolem (EE)/estradiol-valerátem (EV) je indikován k léčbě:

- středně závažné až závažné akné související s citlivostí k androgenům (se seboreou nebo bez ní) a/nebo hirsutismem u žen ve fertilním věku, perorální kontraceptivum.
- hormonální substituční terapie (HRT) známek a příznaků nedostatku estrogenu u žen od jejichž menopauzy uběhlo minimálně 6 měsíců nebo v případě hypogonadismu, kastrace nebo primární nedostatečnosti ovarií u žen s intaktní dělohou
- Prevence osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem vzniku zlomenin, které netolerují nebo mají kontraindikované jiné léčivé přípravky používané pro prevenci osteoporózy
- Úprava nepravidelného menstruačního cyklu.
- Léčba primární a sekundární amenorey.

Nebyly zjištěny žádné nové skutečnosti týkající se bezpečnostních rizik spojených se zvýšeným rizikem meningiomu v souvislosti s používáním nízkých dávek CPA/EE a CPA/EV.

Protože se však riziko vzniku meningiomu zvyšuje se zvyšující se kumulativní dávkou cyproteron acetátu, kombinované přípravky s nízkou dávkou (cyproteron acetátu) jsou nyní kontraindikovány u pacientů s meningiomelem nebo s meningiomelem v anamnéze.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili nežádoucí účinky léku, při podezření na souvislost s přípravky obsahujícími CPA.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).

### **Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci**

S případnými dalšími dotazy se prosím obračejte na zástupce držitele rozhodnutí o registraci: BAYER s.r.o. Siemsenova 2717/4, 155 00 Praha 5 - Stodůlky

Nežádoucí účinky: Tel. +420 266 101 111, (Mgr. Jana Vydrová) [pharmacovigilance.czech@bayer.com](mailto:pharmacovigilance.czech@bayer.com)

Medicínské oddělení: Tel. +420 266 101 988 (MUDr. Emanuel Filo), [emanuel.filo@bayer.com](mailto:emanuel.filo@bayer.com)

Kontaktní údaje na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci a další informace o výše uvedeném léčivém přípravku jsou rovněž uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku a v příbalové informaci, které jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

### **Seznam odkazů na literaturu**

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/ansm\\_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf)

S pozdravem,

MUDr. Magdalena Cook  
Country Medical Director

V zastoupení

Mgr. Jana Vydrová  
Pharmacovigilance Country Head