



16.4.2020.

Pismo zdravstvenim radnicima o ograničenjima primjene lijeka Androcur 50 mg tablete (ciproteronacetat) zbog rizika od meningeoma

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), Bayer d.o.o. želi vas informirati o sljedećem:

Sažetak

- **Zabilježena je pojava pojedinačnih i multiplih meningeoma uz primjenu ciproteronacetata, ponajprije u dozama od 25 mg/dan i višim.**
- **Rizik od meningeoma povećava se s povećanjem kumulativnih doza.**
- **Primjena ciproteronacetata kontraindicirana je u bolesnika s postojećim meningeomom ili meningeomom u povijesti bolesti.**
- **Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave meningeoma u skladu s kliničkom praksom.**
- **Ako se u bolesnika koji se liječi ciproteronacetatom dijagnosticira meningeom, liječenje se mora trajno prekinuti.**
- **Za teške znakove androgenizacije u žena, primjerice vrlo teški hirsutizam, tešku androgenu alopeciju, često praćene teškim oblikom akni i/ili seboreje, ciproteronacetat od 50 mg indiciran je samo kad primjenom lijekova koji sadrže niže doze ciproterona ili drugih terapijskih opcija nisu postignuti zadovoljavajući rezultati liječenja.**
- **Za smanjenje nagona kod seksualnih devijacija u muškaraca, ciproteronacetat od 50 mg može se primijeniti kada se druge opcije liječenja smatraju neprikladnima.**
- **Primjena ciproteronacetata za indikaciju antiandrogene terapije pri neoperabilnom karcinomu prostate ostaje nepromijenjena.**

Dodatne informacije

Terapijske indikacije za monoterapiju ciproteronacetatom (CPA) od 50 mg u žena uključuju teške znakove androgenizacije, primjerice vrlo teški hirsutizam, tešku androgenu alopeciju, često praćene teškim oblikom akni i/ili seboreje. Terapijske indikacije u muškaraca (50 mg) uključuju antiandrogenu terapiju pri neoperabilnom karcinomu prostate te smanjenje nagona kod seksualnih devijacija.

Meningeom je rijedak tumor koji nastaje iz moždanih ovojnica. Klinički znakovi i simptomi meningeoma mogu biti nespecifični te mogu uključivati promjene vida, gubitak sluha ili zvonjavu u ušima, gubitak osjeta mirisa, glavobolje koje se pogoršavaju s vremenom, gubitak pamćenja, epileptičke napadaje ili slabost udova.

Povezanost visoke doze (50 mg/dan) CPA s meningeomom prvi je puta opisana 2008. godine te su sažeci opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadrže CPA u jačini od 10 mg i više ažurirani dodavanjem kontraindikacije postojećih meningeoma ili meningeoma u povijesti bolesti i upozorenja o riziku od meningeoma. Nedavno su rezultati epidemiološkog kohortnog ispitivanja provedenog u Francuskoj pokazali povezanost između ciproteronacetata i meningeoma ovisnu o kumulativnoj dozi¹. To se ispitivanje temeljilo na podacima Zavoda za zdravstveno osiguranje

Francuske (CNAM) te je uključivalo populaciju od 253 777 žena koje su uzimale tablete ciproterona jačine od 50 do 100 mg. Incidencija kirurški ili radioterapijom liječenih meningeoma uspoređena je između žena izloženih visokim dozama ciproteronacetata (kumulativna doza ≥ 3 g) i žena koje su bile izložene manjim dozama ciproteronacetata (kumulativna doza < 3 g). Dokazan je odnos kumulativne doze i odgovora.

Kumulativna doza ciproteronacetata	Stopa incidencije (bolesnik-godina)	HR _{adj} (95% CI) ^a
Mala izloženost (<3 g)	4,5/100 000	Ref.
Izloženost ≥ 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 60g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
Više od 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

^a Omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) prilagođen temeljem godina kao varijable ovisne o vremenu i vrijednosti estrogena pri uključanju

Kumulativna doza od primjerice 12 g može odgovarati jednogodišnjem liječenju dozom od 50 mg na dan tijekom 20 dana svakog mjeseca.

Temeljem ovih podataka, liječenje ciproteronacetatom od 50 mg mora se ograničiti na situacije u kojima alternativno liječenje ili intervencije nisu dostupni ili se smatraju neprikladnima u svim indikacijama, osim kod karcinoma prostate. Također, mora se primjenjivati najniža moguća doza koja je učinkovita.

Ciproteronacetat (2 mg) u kombinaciji s etinilestradiolom (EE) indiciran je za liječenje umjerenih do teških oblika akni povezanih s osjetljivošću na androgene (s ili bez seboreje) i/ili hirsutizmom, u žena reproduktivne dobi. Nije utvrđeno nikakvo novo sigurnosno pitanje koje se odnosi na rizik od meningeoma povezanog s primjenom niske doze lijekova koji sadrže CPA/EE. Međutim, budući da se rizik od meningeoma povećava s povećanjem kumulativnih doza ciproteronacetata, kombinirani lijekovi koji sadrže niske doze sada su kontraindicirani u bolesnika s postojećim meningeomima ili meningeomom u povijesti bolesti.

Poziv na prijavljivanje nuspojave

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojave koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (www.halmed.hr). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijave putem *on-line* obrasca, u polju „Dodatni komentari“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, Zagreb, Hrvatska
 Tel: 01/6599 900
 Fax: 01/6599 952
 E-mail: pv.croatia@bayer.com

Lista literaturnih referenci

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

S poštovanjem,



BAYER d.o.o.³
ZAGREB
Radnička cesta 80

Ana-Marija Lukenda, dr. med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Bayer d.o.o.

