



Sadržaj pisma je odobren od strane
Agencije za lijekove i medicinska sredstva (CALIMS)

Podgorica, 22.04. 2020.

Pismo zdravstvenim radnicima - Ograničenja u upotrebi ciproteron acetata zbog rizika od pojave meningeoma

Poštovani,

Kompanija Evropa Lek Pharma d.o.o. kao nosilac dozvole za lijek **Androcur®**, ciproteron, 50 mg, tableta, u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, želi da Vas obavijesti o sljedećem:

SAŽETAK

- Zabilježena je pojava meningeoma (pojedinačnih i višestrukih) u vezi sa primjenom ciproteron acetata (CPA), prvenstveno pri primjeni doza od 25 mg/dan i više.
- Rizik od pojave meningeoma povećava se sa povećanjem kumulativnih doza.
- Upotreba ciproteron acetata je kontraindikovana kod pacijenata sa postojećim meningeomom ili meningeomom u anamnezi.
- Pacijente treba pratiti zbog pojave meningeoma u skladu s kliničkom praksom.
- Ako se kod pacijenta na terapiji lijekom ciproteron acetat dijagnostikuje meningeom, terapija ciproteron acetatom se mora trajno obustaviti.
- Kod muškaraca za smanjenje nagona kod seksualnih devijacija, ciproteron acetat, 50 mg, tableta, se može koristiti kada se druge terapijske opcije smatraju neprikladnim.
- Primjena lijeka ciproteron acetat ostaje nepromijenjena za indikaciju: antiandrogena terapija kod inoperabilnog karcinoma prostate.

DODATNE INFORMACIJE

Terapijske indikacije za primjenu lijeka ciproteron acetat, u dozi od 50 mg, kod muškaraca obuhvataju antiandrogenu terapiju kod inoperabilnog karcinoma prostate i smanjenje nagona kod seksualnih devijacija.

Meningeom je rijedak tumor koji nastaje od meninga. Klinički znakovi i simptomi meningeoma mogu biti nespecifični i mogu uključivati promjene vida, gubitak sluha ili zvonjenje u ušima, gubitak čula mirisa, glavobolje koje se vremenom pogoršavaju, gubitak pamćenja, pojavu konvulzivnih napada ili slabost ekstremiteta.

Veza između primjene visoke doze (50 mg/dan) ciproteron acetata (CPA) i pojave meningeoma prvi put je opisana 2008. godine. Sažeci karakteristika lijekova sa ciproteron acetatom, jačine 10

mg i više, tada su ažurirani da sadrže informaciju o kontraindikaciji za primjenu kod prethodnog ili postojećeg meningeoma i upozorenje u vezi sa rizikom od pojave meningeoma. Rezultati francuske epidemiološke kohortne studije nedavno su pokazali kumulativnu dozno-zavisnu vezu između primjene ciproteron acetata i pojave meningeoma¹. Ova studija zasnovana je na podacima dobijenim od zdravstvenog osiguranja Francuske (CNAM) i obuhvatila je populaciju od 253,777 žena koje su koristile ciproteron tablete u dozi 50 - 100 mg. Incidenca meningeoma koji su zahtijevali hirurško liječenje ili liječenje radioterapijom poređena je između žena koje su bile izložene visokim dozama ciproteron acetata (kumulativna doza ≥ 3 g) i žena koje su bile manje izložene ciproteron acetatu (kumulativna doza < 3 g). Pokazan je kumulativni odnos doza-odgovor.

| Kumulativna doza ciproteron acetata | Stopa incidence (u pacijent-godinama) | HR _{adj} (95% CI) ^a |
|-------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Blago izložene (<3 g) | 4.5/100,000 | Ref. |
| Izložene dozama ≥ 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 Prilagođeno na osnovu starosti kao vremenski zavisne promjenljive i novoa estrogena pri uključivanju

Na primjer, kumulativna doza od 12 g može odgovarati jednoj godini liječenja sa 50 mg/dan tokom 20 dana svakog mjeseca.

Uzimajući u obzir ove podatke, liječenje ciproteron acetatom, 50 mg, za sve indikacije, osim karcinoma prostate, treba da bude ograničeno na situacije u kojima alternativne terapijske opcije ili intervencije nijesu dostupne, ili se smatraju neprikladnim. Takođe, treba koristiti najmanju moguću efikasnu dozu. U Crnoj Gori je, kao jedini lijek koji sadrži ciproteron acetat, registrovan Androcur, ciproteron, 50 mg, tableta, za koji je nosilac dozvole Evropa Lek Pharma.

U Crnoj Gori je registrovan i lijek Diane[®]-35, obložena tableta, koji sadrži ciproteron acetat, 2 mg, u kombinaciji sa etinilestradiolom (EE), 0.035 mg. U pitanju je lijek za koji je nosilac dozvole takođe Evropa Lek Pharma, a koji je indikovani za liječenje umjerenih do teških obilika akni, povezanih sa osjetljivošću na androgene (sa ili bez seboreje) i/ili hirzutizma, kod žena u reproduktivnom periodu.

Nije identifikovan novi bezbjednosni problem usljed primjene niske doze CPA/EE i rizika od pojave meningeoma. Međutim, kako se rizik od pojave meningeoma povećava sa povećanjem kumulativnih doza ciproteron acetata, sada su i lijekovi sa niskim dozama ciproterona u kombinaciji sa drugim aktivnim supstancama, kontraindikovani za primjenu kod pacijenata sa meningeomom ili meningeomom u anamnezi.

Poziv na prijavljivanje neželjenih dejstava

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijavite Odjeljenju za farmakovigilancu CALIMS, popunjavanjem obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka, koji možete preuzeti sa portala CALIMS (www.calims.me) i poslati na jedan od sljedećih načina:

- **Poštom na adresu:**
Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore
Bulevar Ivana Crnojevića 64A
81000 Podgorica
- **Tel:** 020 310 280
- **Fax:** 020 310 581
- **Elektronskom poštom:** nezelenadejstva@calims.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i:

- putem IS zdravstvene zaštite (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavljivanje neželjenih dejstava)
- pomoću aplikacije za online prijavu, kojoj se pristupa preko portala CALIMS – www.calims.me

Kontakt podaci nosioca dozvole za lijek

Za više informacija, molimo Vas da se obratite nosiocu dozvole za lijek Androcur u Crnoj Gori. Dodatno, sumnju na neželjena dejstva možete takođe prijaviti nosiocu dozvole za lijek :

| Naziv lijeka | Nosilac dozvole u Crnoj Gori |
|--------------------------------------|---|
| Androcur, ciproteron, 50 mg, tableta | Evropa Lek Pharma d.o.o. Kritskog odreda 4/1 81000 Podgorica, Crna Gora e-mail: nenad.zivkovic.ext@bayer.com |

Sa poštovanjem,



dr Nenad Živković
Odgovorno lice za farmakovigilancu



Reference

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

