16.April 2020

Wichtige Arzneimittelinformation

Anwendungsbeschränkungen von Cyproteronacetat aufgrund des Risikos für Meningeome

Sehr geehrte Angehörige der Heilberufe,

in Übereinstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte möchten die unten aufgeführten Zulassungsinhaber cyproteronhaltiger Arzneimittel Sie über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- **Das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel) wurde in Verbindung mit der Anwendung von Cyproteronacetat hauptsächlich bei Dosen von 25 mg/Tag und darüber berichtet.**
- **Das Risiko für Meningeome steigt mit zunehmenden kumulativen Dosen.**
- **Die Anwendung von Cyproteronacetat ist bei Patienten mit einem Meningeom oder einer Meningeom-Anamnese kontraindiziert.**
- **Patienten sollten gemäß klinischer Praxis auf Meningeome überwacht werden.**
- **Wenn bei einem mit Cyproteronacetat behandelten Patienten ein Meningeom diagnostiziert wird, muss die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden.**
- **Für ausgeprägte Androgenisierungserscheinungen bei der Frau, die eine Hormonbehandlung erfordern, ist Cyproteronacetat 10 mg oder 50 mg angezeigt, wenn mit cyproteronhaltigen Arzneimitteln mit niedriger Dosis oder mit anderen Behandlungsoptionen keine zufriedenstellenden Ergebnisse erreicht werden konnten.**
- **Cyproteronacetat 50 mg, 100 mg oder 300 mg/3 ml kann zur Triebdämpfung bei Hypersexualität und Sexualdeviationen bei Männern angewendet werden, wenn andere Interventionen als ungeeignet angesehen werden.**
- **Die Anwendung von Cyproteronacetat für die folgenden Indikationen bleibt unverändert: Palliative Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen inoperablen Prostatakarzinoms.**

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken

Die therapeutischen Anwendungsgebiete für Cyproteronacetat (CPA) als Monotherapie in einer Dosis von 10 mg und 50 mg umfassen mittelschwere bis schwere Androgenisierungserscheinungen bei der Frau, z. B. Hirsutismus, schwerere Formen der Akne sowie androgenetische Alopezie oftmals in Verbindung mit schweren Verlaufsformen von Akne und/oder Seborrhoe (nur 50 mg Dosis). Die therapeutischen Anwendungsgebiete bei Männern (50 mg, 100 mg und 300 mg/3 ml) umfassen die palliative Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen inoperablen Prostatakarzinoms sowie die Triebdämpfung bei Hypersexualität und Sexualdeviationen.

Ein Meningeom ist ein seltener Tumor, der sich aus den Meningen bildet. Klinische Anzeichen und Symptome eines Meningeoms können unspezifisch sein und können Sehstörungen, Hörverlust oder Ohrensausen, Geruchsverlust, sich mit der Zeit verschlimmernde Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle oder Schwäche der Extremitäten umfassen.

Der Zusammenhang zwischen einer hohen Dosis (50 mg/Tag) CPA und dem Auftreten eines Meningeoms wurde bereits 2008 beschrieben, woraufhin die Fachinformationen CPA-haltiger Arzneimittel mit einer Dosierung von 10 mg und höher dahingehend aktualisiert wurden, dass als Gegenanzeige ein vorhandenes (oder früher aufgetretenes) Meningeom und ein Warnhinweis hinsichtlich des Risikos für ein Meningeom aufgenommen wurden.

Vor Kurzem zeigten Ergebnisse einer französischen epidemiologischen Kohortenstudie einen kumulativen, dosisabhängigen Zusammenhang zwischen Cyproteronacetat und Meningeomen[1]. Diese Studie basierte auf Daten der französischen Krankenkasse (CNAM) und umfasste eine Population von 253.777 Frauen, die Tabletten mit 50-100 mg Cyproteronacetat einnahmen. Die Inzidenz eines mittels Operation oder Strahlentherapie behandelten Meningeoms wurde verglichen zwischen Frauen, die hochdosiertem Cyproteronacetat (kumulative Dosis ≥ 3 g), und Frauen, die lediglich einer geringen Exposition gegenüber Cyproteronacetat (kumulative Dosis < 3 g) ausgesetzt waren. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und dem Auftreten gezeigt.

Kumulative Dosis von Cyproteronacetat	**Inzidenzrate (in Patienten-Jahren)**	**HR_{adj} (95% KI)[a]**
Leicht exponiert (<3 g)	**4,5/100.000**	**Ref.**
Exponiert zu ≥3 g	**23,8/100.000**	**6,6 [4,0-11,1]**
12 bis 36 g	**26/100.000**	**6,4 [3,6-11,5]**
36 bis 60 g	**54,4/100.000**	**11,3 [5,8-22,2]**
mehr als 60 g	**129,1/100.000**	**21,7 [10,8-43,5]**

[a] Angepasst basierend auf dem Alter als zeitabhängige Variable und Estrogen beim Einschluss

Eine kumulative Dosis von beispielsweise 12 g kann einem Behandlungsjahr mit 50 mg/Tag für 20 Tage pro Monat entsprechen.

Angesichts dieser Daten sollte die Behandlung mit Cyproteronacetat 10 mg, 50 mg, 100 mg oder 300 mg/3 ml außer zur palliativen Therapie eines Prostatakarzinoms auf Situationen beschränkt werden, in denen alternative Behandlungen oder Interventionen nicht verfügbar sind oder in allen Anwendungsgebieten als unangemessen angesehen werden. Es sollte auch die niedrigste mögliche wirksame Dosis verwendet werden.

Cyproteronacetat (1 mg) in Kombination mit Estradiolvalerat (EV) wird angewendet zur Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei peri- und postmenopausalen Estrogenmangelsymptomen sowie zur Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. Cyproteronacetat (2 mg) in Kombination mit Ethinylestradiol (EE) wird angewendet zur Behandlung mäßig schwerer bis schwerer Akne aufgrund von Androgenempfindlichkeit (mit oder ohne Seborrhoe) und/oder Hirsutismus bei Frauen im gebärfähigen Alter. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln, die niedrig dosiertes CPA/EE und CPA/EV enthalten, konnten hinsichtlich des Risikos eines Meningeoms keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert werden. Da jedoch das Meningeomrisiko mit zunehmenden

kumulativen Dosen von Cyproteronacetat steigt, sind niedrig dosierte Kombinationsprodukte jetzt bei Patienten mit Meningeom oder Meningeom in der Anamnese kontraindiziert.

Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung an den jeweiligen Zulassungsinhaber zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle über das nationale Spontanmeldesystem an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): elektronisch über das Internet www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken oder schriftlich an die Postadresse: Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax 0228-207 5207 gemeldet werden.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle cyproteronhaltigen Arzneimittel und ist von den nachfolgend aufgeführten Firmen erstellt worden:

betapharm Arzneimittel GmbH, Kobelweg 95, 86156 Augsburg, www.betapharm.de

Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Straße 15, 07745 Jena, www.jenapharm.de

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Str. 5, 27472 Cuxhaven, www.tad.de

TEVA GmbH, Graf-Arco-str. 3, 89079 Ulm, www.teva.de

Liste mit Literaturhinweisen

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