

## **Příloha I**

### **Seznam léčivých přípravků a lékových forem**

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Rakousko	Bayer Austria Gmbh	Androcur Depot	cyproteron-acetát, 300 mg / 3 ml	injekční roztok	intramuskulární podání
Rakousko	Bayer Austria Gmbh	Climen	cyproteron-acetát, 1mg tableta, estradiol-valerát, 2mg tableta   estradiol-valerát, 2mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Rakousko	Bayer Austria Gmbh	Climen 28-Tage	cyproteron-acetát, 1mg tableta, estradiol-valerát, 2mg tableta   estradiol-valerát, 2mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Rakousko	Bayer Austria Gmbh	Diane Mite	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 35µg tableta	obalená tableta	perorální podání
Rakousko	Bayer Austria Gmbh	Minerva	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Rakousko	Bayer Austria Gmbh	Andro-Diane	cyproteron-acetát, 10mg tableta	tableta	perorální podání
Rakousko	Bayer Austria Gmbh	Androcur	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Rakousko	Bayer Austria Gmbh	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Rakousko	Gynial Gmbh	Alisma	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 35µg tableta	potahovaná tableta	perorální podání
Rakousko	Pelpharma Handels Gmbh	Midane	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 35µg tableta	obalená tableta	perorální podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Rakousko	Teva B.V	Bellgyn	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Belgie	Bayer Sa Nv	Climen	cyproteron-acetát, 1mg tableta, estradiol-valerát, 2mg tableta   estradiol-valerát, 2mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Belgie	Bayer Sa Nv	Diane-35	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Belgie	Bayer Sa Nv	Androcur	cyproteron-acetát, 10mg tableta	tableta	perorální podání
Belgie	Bayer Sa Nv	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Belgie	Ceres Pharma Nv	Daphne	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Belgie	Ceres Pharma Nv	Daphne Continu	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Belgie	Mylan Bvba/Sprl	Elisamylan 35	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Belgie	Mylan Bvba/Sprl	Elisamylan 35	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Belgie	Sandoz N.V.	Claudia-35	cyproteron, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Bulharsko	Bayer Ag	Андрокур Депо	cyproteron-acetát, 300 mg / 3 ml	injekční roztok	intramuskulární podání
Bulharsko	Bayer Ag	Диане 35	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Bulharsko	Bayer Ag	Климен	cyproteron-acetát, 1mg tableta, estradiol-valerát, 2mg tableta   estradiol-valerát, 2mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Bulharsko	Bayer Ag	Андрокур	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Chorvatsko	Bayer Doo	Diane	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Chorvatsko	Bayer Doo	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Chorvatsko	Mibe Pharmaceuticals D.O.O.	Axira 35	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	potahovaná tableta	perorální podání
Chorvatsko	Pliva Hrvatska D.O.O.	Bellune 35	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Česká republika	Bayer Ag	Androcur Depot	cyproteron-acetát, 300 mg / 3 ml	injekční roztok	intramuskulární podání
Česká republika	Bayer Ag	Climen	cyproteron-acetát, 1mg tableta, estradiol-valerát, 2mg tableta   estradiol-valerát, 2mg tableta	obalená tableta	perorální podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Česká republika	Bayer Ag	Diane	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Česká republika	Bayer Ag	Minerva	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Česká republika	Bayer Ag	Androcur	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Česká republika	Bayer Ag	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Česká republika	Heaton K.S.	Vreya	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	potahovaná tableta	perorální podání
Česká republika	Italchimici S.P.A.	Cysaxal	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Česká republika	Italchimici S.P.A.	Cysaxal	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Dánsko	Bayer Ab	Androcur Depot	cyproteron-acetát, 300 mg / 3 ml	injekční roztok	intramuskulární podání
Dánsko	Bayer Ab	Diane Mite	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Dánsko	Orifarm Generics A/S	Zyrona	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 35µg tableta	obalená tableta	perorální podání
Dánsko	Sandoz A/S	Feminil Mite	cyproteron, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Dánsko	Stragen Nordic A/S	Vreya	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Estonsko	Ratiopharm Gmbh	Cypretil	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	gastroenterální podání   perorální podání
Estonsko	Bayer Ag	Diane	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Estonsko	Bayer Ag	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Finsko	Ratiopharm Gmbh	Cypretyl	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	gastroenterální podání   perorální podání
Finsko	Bayer Oy	Diane Nova	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Finsko	Bayer Oy	Femilar	cyproteron-acetát, 1mg tableta, estradiol-valerát, 1mg tableta   cyproteron-acetát, 2mg tableta, estradiol-valerát, 2mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Finsko	Bayer Oy	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Finsko	Stragen Nordic A/S	Vreya	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 35µg tableta	obalená tableta	perorální podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Francie	Arrow Generiques	Acetate De Cyproterone Arrow	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Arrow Generiques	Acetate De Cyproterone Arrow	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Bayer Healthcare	Climene	cyproteron-acetát, 1mg tableta, estradiol-valerát, 2mg tableta   estradiol-valerát, 2mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Francie	Bayer Healthcare	Diane	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Francie	Bayer Healthcare	Minerva	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Francie	Bayer Healthcare	Androcur	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Bayer Healthcare	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Bayer Healthcare	Cyproterone Biogaran	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Bayer Healthcare	Cyproterone Biogaran	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Eg Labo Laboratoires Eurogenerics	Acetate De Cyproterone Eg	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Eg Labo Laboratoires Eurogenerics	Acetate De Cyproterone Eg	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Harefield Pharma Associates Ltd	Acetate De Cyproterone/Ethinylestradiol Harefield	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Francie	Harefield Pharma Associates Ltd	Acetate De Cyproterone/Ethinylestradiol Harefield Pharma Associates	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Francie	Harefield Pharma Associates Ltd	Cypromix	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Francie	Laboratoires Besins International	Erapyl	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Mylan S.A.S	Evepar	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Francie	Mylan S.A.S	Cyproterone Mylan	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Mylan S.A.S	Cyproterone Mylan S.A.S	cyproteron, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Sandoz	Acetate De Cyproterone Sandoz	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Sandoz	Acetate De Cyproterone Sandoz	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Teva Santé	Acetate De Cyproterone Teva	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Teva Santé	Acetate De Cyproterone Teva	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Zentiva France	Cyproterone Zentiva	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Francie	Zentiva France	Cyproterone Zentiva	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání



<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Německo	Jenapharm Gmbh & Co Kg	Androcur-Depot	cyproteron-acetát, 300 mg / 3 ml	injekční roztok	intramuskulární podání
Německo	Apontis Pharma Gmbh & Co. Kg	Morea Sanol	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Německo	Aristo Pharma Gmbh (Art 57)	Jennifer 35	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,03mg tableta	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Betapharm Arzneimittel Gmbh	Cyproteronacetat Beta	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Německo	Betapharm Arzneimittel Gmbh	Cyproteronacetat Beta	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Německo	Dermapharm Ag	Cyproderm	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Hexal Ag	Bella	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Německo	Jenapharm Gmbh & Co Kg	Climen	cyproteron-acetát, 1mg tableta, estradiol-valerát, 2mg tableta   estradiol-valerát, 2mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Německo	Jenapharm Gmbh & Co Kg	Diane-35	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Německo	Jenapharm Gmbh & Co Kg	Androcur	cyproteron-acetát, 10mg tableta	tableta	perorální podání
Německo	Jenapharm Gmbh & Co Kg	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Německo	Mithra Pharmaceuticals Sa	Micypra	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Mylan Dura Gmbh	Juliette	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Německo	Ratiopharm Gmbh	Attempta	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	potahovaná tableta	perorální podání
Německo	Tad Pharma Gmbh	Cyproteron Tad	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Německo	Tad Pharma Gmbh	Cyproteron Tad	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Německo	Teva Gmbh	Cyproteronacetat Gry Teva	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Řecko	Bayer Hellas Sa	Androcur	cyproteron-acetát, 300 mg / 3 ml	injekční roztok	intramuskulární podání
Řecko	Bayer Hellas Sa	Gynofen 35	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Řecko	Bayer Hellas Sa	Androcur	cyproteron-acetát, 10mg tableta	tableta	perorální podání
Řecko	Bayer Hellas Sa	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Maďarsko	Aramis Pharma Kft	Cypromix	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Maďarsko	Bayer Ag	Diane	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Maďarsko	Bayer Ag	Minerva	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Maďarsko	Bayer Ag	Androcur	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Maďarsko	Italchimici S.P.A.	Cysaxal	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Maďarsko	Italchimici S.P.A.	Cysaxal	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Island	Ratiopharm Gmbh	Cypretyl	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	gastroenterální podání   perorální podání
Island	Bayer Ab	Diane Mite	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Island	Mylan Ab	Cyproteron Mylan	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Irsko	Bayer Ltd	Dianette	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Irsko	Bayer Ltd	Androcur	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Itálie	Bayer Spa	Androcur	cyproteron-acetát, 300 mg / 3 ml	injekční roztok	intramuskulární podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Itálie	Bayer Spa	Climen	cyproteron-acetát, 1mg tableta, estradiol-valerát, 2mg tableta   estradiol-valerát, 2mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Itálie	Bayer Spa	Diane	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Itálie	Bayer Spa	Androcur	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Itálie	Bayer Spa	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Itálie	Fidia Farmaceutici S.P.A	Visofid	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Lotyšsko	Bayer Ag	Diane	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Lotyšsko	Bayer Ag	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Litva	Bayer Ag	Diane	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Litva	Bayer Ag	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Lucembursko	Bayer Sa Nv	Climen	cyproteron-acetát, 1mg tableta, estradiol-valerát, 2mg tableta   estradiol-valerát, 2mg tableta	obalená tableta	perorální podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Lucembursko	Bayer Sa Nv	Diane-35	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Lucembursko	Bayer Sa Nv	Androcur	cyproteron-acetát, 10mg tableta	tableta	perorální podání
Lucembursko	Bayer Sa Nv	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Lucembursko	Ceres Pharma Nv	Daphne	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Malta	Bayer Plc	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Malta	Wockhardt Uk Ltd	Cyproterone Acetate Wockhardt Uk	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Nizozemsko	Bayer Bv	Androcur Depot	cyproteron-acetát, 300 mg / 3 ml	injekční roztok	intramuskulární podání
Nizozemsko	Bayer Bv	Diane-35	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Nizozemsko	Bayer Bv	Androcur	cyproteron-acetát, 10mg tableta	tableta	perorální podání
Nizozemsko	Bayer Bv	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Nizozemsko	Italchimici S.P.A.	Cysaxal	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Nizozemsko	Italchimici S.P.A.	Cysaxal	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Nizozemsko	Mylan B.V.	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol Mylan	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Nizozemsko	Pharmachemie B.V	Cyproteronacetaat Pch	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Nizozemsko	Stragen Nordic A/S	Ethinylestradiol/Cyproteronacetaat Stragen	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Nizozemsko	Teva Nederland B.V.	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol Teva	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Norsko	Bayer Ab	Diane	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Norsko	Bayer Ab	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Norsko	Orifarm Generics A/S	Zyrona	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 35µg tableta	obalená tableta	perorální podání
Polsko	Bayer Ag	Diane-35	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Polsko	Bayer Ag	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Polsko	Polfarmex S.A.	Oc-35	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	potahovaná tableta	perorální podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Polsko	Sun-Farm Sp. Z.O.O.	Cyprodiol	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	potahovaná tableta	perorální podání
Polsko	Symphar Sp. Z O.O.	Syndi-35	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 35µg tableta	obalená tableta	perorální podání
Portugalsko	Bayer Portugal Lda	Androcur Depot	cyproteron-acetát, 300 mg / 3 ml	injekční roztok	intramuskulární podání
Portugalsko	Bayer Portugal Lda	Climen	cyproteron-acetát, 1mg tableta, estradiol-valerát, 2mg tableta   estradiol-valerát, 2mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Portugalsko	Bayer Portugal Lda	Diane 35	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Portugalsko	Bayer Portugal Lda	Androcur	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Portugalsko	Bayer Portugal Lda	Androcur	cyproteron-acetát, 10mg tableta	tableta	perorální podání
Portugalsko	Generis Farmacêutica, S.A.	Ciproterona + Etinilestradiol Generis	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Portugalsko	Generis Farmacêutica, S.A.	Ciproterona Generis	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Portugalsko	Generis Farmacêutica, S.A.	Ciproterona Generis	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Portugalsko	Mylan, Lda	Acetato De Ciproterona/Etinilestradiol Mylan	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Rumunsko	Bayer Ag	Climen	cyproteron-acetát, 1mg tableta, estradiol-valerát, 2mg tableta   estradiol-valerát, 2mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Rumunsko	Bayer Ag	Diane-35	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Rumunsko	Bayer Ag	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Slovensko	Bayer Ag	Androcur-Depot	cyproteron-acetát, 300 mg / 3 ml	injekční roztok	intramuskulární podání
Slovensko	Bayer Ag	Diane-35	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Slovensko	Bayer Ag	Minerva	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Slovensko	Bayer Ag	Androcur - 50	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Slovensko	Heaton K.S.	Vreya	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Slovinsko	Bayer D.O.O	Diane	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Slovinsko	Bayer D.O.O	Androcur	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Slovinsko	Bayer D.O.O	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání



<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Španělsko	Bayer Hispania SI	Climen	cyproteron-acetát, 1mg tableta, estradiol-valerát, 2mg tableta   estradiol-valerát, 2mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Španělsko	Bayer Hispania SI	Diane	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Španělsko	Bayer Hispania SI	Diane Diario	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta   monohydrát laktózy, 48,25mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Španělsko	Bayer Hispania SI	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Španělsko	Laboratorios Effik S.A.	Gineservice	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Španělsko	Laboratorios Effik S.A.	Gyneplen	cyproteron-acetát, 0mg tableta, ethinylestradiol, 0mg tableta   cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	potahovaná tableta	perorální podání
Španělsko	Sandoz Farmacéutica, S.A.	Acetato De Ciproterona/Etinilestradiol Sandoz	cyproteron, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Švédsko	Bayer Ab	Diane	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Švédsko	Bayer Ab	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Švédsko	Mylan Ab	Cyproteron Mylan	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Švédsko	Orifarm Generics A/S	Zyrona	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 35µg tableta	obalená tableta	perorální podání
Velká Británie	Bayer Plc	Dianette	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Velká Británie	Bayer Plc	Androcur	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Velká Británie	Bayer Plc	Cyprostat	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Velká Británie	Bayer Plc	Cyprostat	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Velká Británie	Chelonia Healthcare Limited	Camilette	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 35µg tableta	obalená tableta	perorální podání
Velká Británie	Chelonia Healthcare Limited	Co-Cyprindiol	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 35µg tableta	obalená tableta	perorální podání
Velká Británie	Cipla (Eu) Limited	Co-Cyprindiol	cyproteron-acetát, 2 000µg tableta, ethinylestradiol, 35µg tableta	potahovaná tableta	perorální podání
Velká Británie	Cipla (Eu) Limited	Cyproterone Acetate Cipla (Eu)	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Velká Británie	Cipla (Eu) Limited	Cyproterone Acetate Cipla (Eu)	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Velká Británie	Fannin (Uk) Limited	Co-Cyprindiol	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 35µg tableta	potahovaná tableta	perorální podání
Velká Británie	Fannin (Uk) Limited	Cyproterone Acetate Fannin (Uk)	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání
Velká Británie	Fannin (Uk) Limited	Cyproterone Acetate Fannin (Uk)	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Velká Británie	Generics [uk] Limited	Cyproterone Acetate/Ethinylestradiol Generics	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Velká Británie	Generics [uk] Limited	Cyproterone Acetate Generics UK	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Velká Británie	Morningside Healthcare Ltd	Co-Cyprindiol	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 35µg tableta	potahovaná tableta	perorální podání
Velká Británie	Morningside Healthcare Ltd	Teragezza	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 35µg tableta	potahovaná tableta	perorální podání
Velká Británie	Sandoz Ltd	Acnocin	cyproteron, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Velká Británie	Sandoz Ltd	Cyproterone Acetate Sandoz Ltd	cyproteron, 2mg tableta, ethinylestradiol, 0,035mg tableta	obalená tableta	perorální podání
Velká Británie	Stragen Uk Ltd.	Clairette	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 35µg tableta	obalená tableta	perorální podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Název přípravku</b>	<b>INN / léčivá látka + síla (na jednotku)</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Cesta podání</b>
Velká Británie	Stragen Uk Ltd.	Cyproterone Acetate Stragen	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Velká Británie	Strandhaven Limited T/A Somex Pharma	Co-Cyprindiol	cyproteron-acetát, 2mg tableta, ethinylestradiol, 35µg tableta	obalená tableta	perorální podání
Velká Británie	Wockhardt Uk Ltd	Cyproterone Acetate Wockhardt Uk	cyproteron-acetát, 50mg tableta	tableta	perorální podání
Velká Británie	Wockhardt Uk Ltd	Cyproterone Acetate Wockhardt Uk Ltd	cyproteron-acetát, 100mg tableta	tableta	perorální podání

## **Příloha II**

### **Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Cyproteron je syntetický derivát progesteronu s antiandrogenními vlastnostmi.ob

Pro monoterapii je cyproteron acetát k dispozici v dávkách 10, 50 a 100 mg k ústnímu podání a 300 mg / 3 ml v depotní formě.

Schválené indikace léčivých přípravků obsahujících cyproteron se liší v závislosti na jejich síle a také v jednotlivých zemích, v nichž jsou tyto přípravky registrovány. Přípravky s obsahem cyproteronu o síle 10 mg a 50 mg jsou schváleny k použití zejména při známkách androgenizace u žen, zatímco přípravky o síle 50 mg, 100 mg a 300 mg/3 ml jsou schváleny pro použití k potlačení intenzity sexuálního pudu u sexuálních deviací u mužů a k léčbě karcinomu prostaty.

Cyproteron je rovněž schválen k použití v nízké dávce (1–2 mg) v kombinaci buď s ethinylestradiolem (35 µg), nebo s estradiol valerátem (1–2 mg). Tyto léčivé přípravky jsou indikovány k použití při středně závažném až závažném akné v souvislosti s citlivostí na androgeny (cyproteron acetát 2 mg / ethinylestradiol 35 µg), jako hormonální antikoncepce (cyproteron acetát 1–2 mg / estradiol valerát 1–2 mg) a při hormonální substituční terapii (cyproteron acetát 1 mg / estradiol valerát 2 mg).

Meningeom je vzácný mozkový nádor, který vyrůstá z obalů mozku. V naprosté většině případů je považován za benigní. Tyto nádory vznikají v intrakraniální (90 %) nebo intraspinální (10 %) oblasti. Výskyt meningeomů narůstá s věkem, přičemž průměrný věk jejich diagnózy je 65 let. Věkově standardizovaný průměrný roční výskyt v Evropě se pohybuje v rozmezí 3,71–6,85 na 100 000 osob u žen a 1,8–3,01 u mužů (podle Švédského národního registru rakoviny), což ukazuje na poměr ženy:muži odpovídající 2:1. Ačkoli meningeomy u 75 % pacientů většinou rostou pomalu v průběhu řady let, aniž by pacienti pociťovali příznaky onemocnění, jejich výskyt v nitrolebeční oblasti může vést k subjektivním příznakům způsobeným tlakem na okolní tkáň.

Spojitosť mezi vysokou dávkou cyproteron acetátu (50 mg na den) a meningeomem byla poprvé popsána v sérii kazuistik publikované Froelichem a kol. v roce 2008<sup>1</sup>, která se zabývala 9 pacientkami s meningeomem léčenými cyproteron acetátem v dávce 50 mg na den po dobu 10 až 20 let. Kromě toho informace ze systému spontánních hlášení vedly k hypotéze ohledně zvýšeného rizika výskytu meningeomu u pacientů léčených dávkou 25 mg na den či vyšší. Bývalá Pracovní skupina výboru CHMP pro farmakovigilanci (PhVWP) tyto údaje v roce 2009 vyhodnotila a dospěla k závěru, že dlouhodobé (tj. několikaleté) podávání cyproteron acetátu v dávkách 25 mg a vyšších by mohlo mít přinejmenším potenciální příčinnou souvislost s výskytem (vícečetných) meningeomů, přičemž existuje podstatně méně důkazů o tom, že by taková spojitost mohla platit u lékových forem obsahujících 2 mg a méně. Uvedená souvislost je zahrnuta v informacích o přípravku pro léčivé přípravky s obsahem 10, 25, 100 a více mg cyproteron acetátu (body 4.3, 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku). [[Zápis z jednání Pracovní skupiny pro farmakovigilanci \(PhVWP\) z listopadu 2009](#)]

V nedávné době byla ve Francii pod vedením Weilla a kol. provedena farmakoepidemiologická studie, jejímž cílem bylo provést odhad počtu případů meningeomu ve Francii mezi lety 2007 a 2015, které by bylo možné přisoudit dlouhodobé expozici cyproteron acetátu v dávkách 50 a 100 mg u žen<sup>2</sup>. Tato studie vycházela z údajů francouzského systému zdravotního pojištění (CNAM). Další přezkum provedla francouzská agentura pro léčivé přípravky (ANSM), která hodnotila případy meningeomu ve Francii, při nichž bylo hlášeno použití cyproteron acetátu.

<sup>1</sup> Froelich, S., Dali-Youcef, N., Boyer, P. a kol. Přispívá cyproteron acetát ke vzniku vícečetných meningeomů? Endocrine Abstracts. 2008; 16: s. 158.

<sup>2</sup> Weill, A. a kol. (červen 2019). Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Paříž: ANSM.

[https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf)

Proto agentura ANSM dne 2. července 2019 zahájila na základě farmakovigilančních údajů přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala výbor PRAC o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících cyproteron a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

### Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Riziko výskytu meningeomu při užívání cyproteron acetátu bylo uznáno a uvádí se v informacích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující cyproteron acetát již od předchozího přezkumu Pracovní skupiny pro farmakovigilanci. Údaje, které jsou k dispozici od předchozího přezkumu, potvrzují závěr, že výskyt (vícečetných) meningeomů byl hlášen v souvislosti s dlouhodobým (několikaletým) užíváním cyproteron acetátu v dávkách 25 mg na den a vyšších. Údaje rovněž ukazují, že absolutní riziko výskytu meningeomu při užívání cyproteron acetátu zůstává nízké.

Studie provedená Weillem a kol. doplnila poznatek, že u žen se riziko výskytu meningeomu zvyšuje pouze při vyšších kumulativních dávkách samotného cyproteron acetátu (tabulka 1).

**Tabulka 1 Incidence, relativní riziko (RR) a upravený poměr rizik (HRa) pro meningeom v důsledku expozice cyproteron acetátu – studie provedená Weillem a kol. (2019).**

	Osob za rok	Případy	Incidence na 100 000 osob za rok	RR [95% CI]	HRa [95% CI] <sup>(a)</sup>
<b>Mírná expozice (&lt; 3 g)</b>	439,949	20	4.5	Odkaz	Odkaz
<b>Expozice (≥ 3 g)</b>	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
<b>Kumulativní dávka</b>					
[3 g; 6 g]	53,744	2	3.7	0.8 [0.2–3.5]	1.1 [0.3–4.9]
[6 g; 12 g]	79,202	6	7.6	1.7 [0.7–4.1]	2.2 [0.9–5.6]
[12 g; 36 g]	115,594	30	26.0	5.7 [3.2–10.1]	6.4 [3.6–11.5]
[36 g; 60 g]	29,390	16	54.4	12.0 [6.2–23.1]	11.3 [5.8–22.2]
60 g a více	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

<sup>a</sup> Upraveno na základě věku coby časově závislé proměnné a na základě estrogenu při zařazení.

Upravený poměr rizik 6,6 (95% CI: 4,0–11,1) je srovnatelný s výsledky dvou předchozích observačních studií provedených Gilem a kol. (upravená míra incidence (IRR) 11,4 (95% CI: 4,3–30,8)) a Cea-Sorianovou a kol. (poměr šancí (OR) 6,30; CI: 1,37–28,94). Studie provedená Weillem a kol. je první dostatečně statisticky podloženou studií, která umožňuje rozčlenění podle expozice kumulativní dávce. Stratifikovaná analýza ukázala nejvyšší nárůst rizika při kumulativní dávce > 60 g cyproteron acetátu, což odpovídá léčbě cyproteron acetátem po dobu 5 let v dávkách 50 mg na den po 20 dní v měsíci. Zvýšené riziko bylo nicméně zaznamenáno i při kumulativních dávkách mezi 12 a 36 g a při kumulativních dávkách mezi 36 a 60 g cyproteron acetátu. Jelikož autoři rozčlenili údaje pouze podle kumulativních dávek a nikoli podle doby trvání léčby, nelze učinit žádné závěry ohledně doby expozice, po níž může dojít k rozvoji meningeomu.

Analýza případů po uvedení přípravku na trh potvrdila, že ve většině hlášených případů byl cyproteron užíván po dobu delší než 5 let a v denních dávkách 50 mg a vyšších. Byl však zjištěn určitý počet případů s poměrně krátkou expozicí (n = 47), přičemž zejména 4 případy byly dostatečně dobře zdokumentovány a umožňovaly stanovit spojitost mezi krátkodobým užíváním vysokých denních dávek cyproteronu a rozvojem meningeomu.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem se výbor PRAC domnívá, že tato zjištění (vyšší riziko při vyšších kumulativních dávkách, nejen při dlouhodobém používání) by se měla odrazit v informacích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující cyproteron. Léčba cyproteronem ve vysokých dávkách by měla být omezena na nejnižší účinnou dávku a u přípravků schválených k použití při závažných známkách androgenizace u žen pouze na případy, kdy jiné možnosti léčby nejsou k dispozici nebo nejsou účinné.

Přípravky obsahující cyproteron jsou rovněž schváleny pro použití ve vysokých dávkách (50 mg, 100 mg a 300 mg/ml) k potlačení intenzity sexuálního pudu u sexuálních deviací u dospělých mužů. Vzhledem k závažnosti tohoto stavu, nezbytnosti odpovídající léčby a ke skutečnosti, že meningeomy jsou obvykle nezhoubné a jejich incidence je nízká, zůstává poměr přínosů a rizik u této indikace příznivý za předpokladu, že jiné zákroky nejsou považovány za vhodné.

Co se týče indikace při karcinomu prostaty, úmrtnost při tomto onemocnění je vysoká a cyproteron acetát brání jeho postupu. Přínosy cyproteron acetátu při antiandrogenní léčbě inoperabilního karcinomu prostaty tudíž i nadále převažují nad rizikem výskytu meningeomu a poměr přínosů a rizik u této indikace zůstává příznivý.

Nebyla nalezena žádná odborná literatura, která by konkrétně uváděla spojitost mezi užíváním kombinovaných přípravků s nízkým obsahem cyproteronu a výskytem meningeomu. Důkazy o příčinné souvislosti neposkytla ani analýza spontánně hlášených případů. Extrapolace rizika u žen, které užívaly cyproteron acetát v dávkách 50 mg a 100 mg, na kombinované přípravky s obsahem cyproteron acetátu užívané v nízkých dávkách naznačuje, že u přípravků obsahujících 2 mg cyproteronu by teoretická doba užívání k dosažení prahové kumulativní dávky cyproteron acetátu, kterou předpokládá hypotéza, činila přes 20 let (resp. 23,8 let při měsíční expozici 42 mg cyproteron acetátu) a u přípravků obsahujících 1 mg cyproteronu dvakrát déle. Vzhledem k indikacím těchto přípravků je jejich dlouhodobé užívání po několik desetiletí nepravděpodobné.

Ačkoli nebylo popsáno zvýšené riziko ve spojitosti s užíváním kombinovaných přípravků s obsahem cyproteronu v nízkých dávkách, je třeba konstatovat, že mohou nastat situace, kdy mohou být pacienti vystaveni jak přípravkům s vysokými, tak s nízkými dávkami. Jelikož riziko vzrůstá se zvyšující se kumulativní dávkou, měly by informace o přípravku pro kombinované přípravky s nízkými dávkami odrážet stávající poznatky v této oblasti, přičemž užívání kombinovaných přípravků s nízkými dávkami by mělo být u pacientů s dřívějším nebo současným meningeomem kontraindikováno.

Vzhledem k zjištěním Weillovy studie, která ukázala, že v 30 % případů meningeomu ve Francii pacienti nadále užívali cyproteron acetát při léčbě meningeomu nebo jej začali znovu užívat po jejím ukončení, by bylo vhodné zdravotnickým pracovníkům připomenout stávající kontraindikaci a informovat je o nových omezeních týkajících se používání cyproteronu prostřednictvím distribuce informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky (DHPC), který by společně distribuovali držitelé rozhodnutí o registraci v jednotlivých členských státech.

Výbor PRAC zvážil potřebu dalších studií zabývajících se rizikem výskytu meningeomu v souvislosti s užíváním cyproteronu. Vzhledem k nízkému absolutnímu riziku výskytu meningeomu při vysokých dávkách samotného cyproteron acetátu se neočekává, že by další observační studie přinesla podstatné nové informace, které by dále charakterizovaly riziko výskytu meningeomu v přijatelném časovém rámci. Výbor PRAC se nicméně rovněž domníval, že jsou zapotřebí další kroky v oblasti farmakovigilance s cílem vyhodnotit povědomí lékařů o této záležitosti a to, nakolik jsou jim známy informace týkající se rizika výskytu meningeomu uvedené v souhrnu údajů o přípravku a v informačním dopise pro zdravotnické pracovníky. Proto výbor PRAC doporučil, aby držitelé rozhodnutí o registraci provedli společnou observační meziodvětvovou studii za účelem zhodnocení informovanosti zdravotnických pracovníků a míry jejich povědomí o tomto riziku.



## Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků obsahujících cyproteron.
- Výbor PRAC přezkoumal dostupné údaje o riziku výskytu meningeomu ve spojitosti s cyproteronem, zejména epidemiologické studie včetně studie vycházející z údajů francouzského systému zdravotního pojištění (CNAM), kazuistiky po uvedení přípravků na trh a údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci.
- Na základě přezkoumaných údajů dospěl výbor PRAC k závěru, že ačkoli absolutní riziko výskytu meningeomu ve spojitosti s užíváním cyproteronu zůstává nízké, s rostoucí kumulativní dávkou cyproteronu se riziko zvyšuje. Výbor PRAC konstatoval, že k většině případů dochází po dlouhodobé expozici vysokým dávkám cyproteronu, byly však zaznamenány i případy výskytu meningeomu po krátkodobé expozici vysokým dávkám.
- Výbor PRAC proto doporučil, aby u všech indikací s výjimkou karcinomu prostaty byla léčba cyproteronem omezena na případy, kdy jiné možnosti léčby nejsou k dispozici nebo nejsou považovány za vhodné, a aby byla používána nejnižší možná účinná dávka.
- Výbor PRAC také konstatoval, že ačkoli dostupné údaje nenaznačují zvýšené riziko výskytu meningeomu ve spojitosti s kombinovanými přípravky obsahujícími nízké dávky cyproteronu, tj. 2 mg a méně, tyto léčivé přípravky se často užívají v návaznosti na léčbu přípravky s vyššími dávkami cyproteronu nebo souběžně s nimi. Vzhledem k tomu, že riziko vzrůstá se zvyšující se kumulativní dávkou cyproteronu, výbor doporučil, aby kombinované přípravky s nízkými dávkami cyproteronu byly rovněž kontraindikovány u pacientů s meningeomem a těch, u nichž se vyskytl v minulosti.
- Výbor dále doporučil další aktualizace informací o přípravku pro přípravky obsahující cyproteron tak, aby odrážely stávající znalosti o riziku meningeomu.
- Výbor doporučil, aby držitelé rozhodnutí o registraci provedli společnou observační meziodvětvovou studii za účelem posouzení informovanosti zdravotnických pracovníků a míry jejich povědomí o tomto riziku.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik je pro léčivé přípravky obsahující cyproteron příznivý pod podmínkou, že budou provedeny výše uvedené změny v informacích o přípravku.

Bude distribuován informační dopis pro zdravotnické pracovníky s cílem informovat je o aktualizaci doporučení.

Výbor proto doporučuje změnu v registracích léčivých přípravků obsahujících cyproteron.

### **Stanovisko skupiny CMDh**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí skupina CMDh s celkovými závěry a odůvodněním doporučení výboru PRAC.

Skupina CMDh rovněž souhlasila s obsahem informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky navrženým výborem PRAC a přijala upravenou verzi plánu komunikace s cílem vyjasnit, že požadavek na distribuci tohoto informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky se vztahuje pouze na držitele rozhodnutí o registraci pro přípravky obsahující samotný cyproteron.

### ***Celkové shrnutí***

Skupina CMDh tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik pro léčivé přípravky obsahující cyproteron za příznivý pod podmínkou, že budou provedeny výše uvedené změny v informacích o přípravku.

Skupina CMDh proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující cyproteron.

### **Příloha III**

## **Úpravy příslušných bodů informací o přípravku**

*Poznámka:*

Tyto úpravy odpovídajících částí Souhrnu údajů o přípravku jsou výsledkem referral procedury.

Informace o přípravku může být následně aktualizována kompetentními úřady členské země a podle potřeby ve spolupráci s referenčním členským státem v souladu s postupy uvedenými v kapitole 4 nadpisu III směrnice 2001/83/ES.

Stávající informaci o přípravku je potřeba upravit (vlození, náhrada nebo odstranění textu, podle potřeby), aby odpovídala schválenému znění, jak je uvedeno níže.

## **Léčivé přípravky obsahující pouze cyproteron**

### **Souhrn údajů o přípravku**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

*Pro léčivé přípravky registrované pro použití u žen (závažné známky androgenizace u žen, např. hirsutismus, androgenní alopecie nebo akné a seborea) v dávce 10 mg se za indikaci musí přidat text následujícího znění:*

**V případě <indikace> je cyproteron-acetát 10 mg indikován, pokud nebylo uspokojivých výsledků dosaženo pouze podáváním nižší dávky léčivých přípravků obsahujících cyproteron nebo jinými léčebnými možnostmi.**

*Pro léčivé přípravky registrované pro použití u žen (závažné známky androgenizace u žen, např. hirsutismus, androgenní alopecie nebo akné a seborea) v dávce 50 mg se za indikaci musí přidat text následujícího znění:*

**V případě <indikace> je cyproteron-acetát 50 mg indikován, pokud nebylo uspokojivých výsledků dosaženo podáváním nižší dávky léčivých přípravků obsahujících cyproteron nebo jinými léčebnými možnostmi.**

*Pro léčivé přípravky registrované pro potlačení sexuální deviace u dospělých mužů v dávkách 50 mg, 100 mg nebo 300 mg/3 ml se za indikaci musí přidat text následujícího znění:*

**Cyproteron-acetát <50 mg/100 mg/300 mg/3 ml> je možné použít u mužů k potlačení pohlavního pudu u sexuálních deviací, pokud se jiné způsoby intervence pokládají za nevhodné.**

*Pro indikaci karcinomu prostaty, včetně prevence úvodního vzplanutí při léčbě agonisty LHRH, zůstává znění beze změny.*

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

*Pro léčivé přípravky registrované pro použití u žen (závažné známky androgenizace u ženy, např. hirsutismus, androgenní alopecie nebo akné a seborea) v dávce 10 mg, se musí za indikaci přidat/upravit text následujícího znění pouze ve členských státech, v nichž je registrován cyproteron-acetát 2 mg/ethinylestradiol 35 mikrogramů pro obdobnou indikaci (obdobné indikace) jako cyproteron 10 mg:*

**Po klinickém zlepšení se má použít nejnižší účinná dávka, což představuje cyproteron-acetát 2 mg/ethinylestradiol 35 mikrogramů.**

*Pro léčivé přípravky registrované pro potlačení sexuálních deviací u dospělých mužů v dávkách 50 mg, 100 mg nebo 300 mg/3 ml se musí za dávkováním přidat/upravit následující text:*

**Délku léčby cyproteron-acetátem je třeba stanovit individuálně. Po dosažení uspokojivého výsledku se má účinek léčby udržovat pomocí nejnižší možné dávky. Při změně dávky nebo ukončení léčby cyproteron-acetátem se doporučuje měnit dávky postupně.**

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro všechny indikace se má přidat nebo upravit upozornění podle následujícího textu

##### **Meningeom:**

**V souvislosti s používáním cyproteron-acetátu, zejména v dávkách 25 mg a vyšších, byl hlášen výskyt meningeomů (jednotlivých a vícečetných). Riziko vzniku meningeomu roste se zvyšujícími se kumulativními dávkami cyproteron-acetátu (viz bod 5.1). Vysokých kumulativních dávek může být dosaženo dlouhodobým používáním (několik let) nebo kratší léčbou vysokými denními dávkami.**

**Pacienti se mají sledovat s ohledem na známky meningeomu v souladu s klinickou praxí. Bude-li u pacienta léčeného přípravkem <smyšlený název> diagnostikován meningeom, léčbu přípravkem <smyšlený název> a jinými přípravky obsahujícími cyproteron je nutné trvale ukončit (viz bod „Kontraindikace“).**

**Existují určité důkazy o tom, že riziko vzniku meningeomu se může po skončení léčby cyproteronem snížit.**

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinek(účinky) mají být přidány nebo upraveny následovně:

##### **Meningeom – frekvence vzácné.**

Musí se přidat nebo upravit následující věta:

**V souvislosti s používáním cyproteron-acetátu byl hlášen výskyt meningeomů (jednotlivých a vícečetných) (viz bod 4.4).**

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Musí se přidat text následujícího znění:

##### **Meningeom**

**Na základě výsledků francouzské epidemiologické kohortní studie byla zjištěna souvislost mezi cyproteron-acetátem a vznikem meningeomu závisící na kumulativní dávce. Tato studie vychází z údajů francouzského Národního fondu zdravotního pojištění (CNAM) a zahrnovala populaci 253 777 žen užívajících 50–100mg tablety cyproteronu. Srovnávána byla incidence meningeomu 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 mírně (kumulativní dávka  $< 3$  g). Byl prokázán vztah kumulativní dávka-odpověď.**

Kumulativní dávka cyproteron-acetátu	Incidence (paciento-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 60 g	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.**

## **Příbalová informace**

### **Bod 1: Co je přípravek X a k čemu se používá**

*Pro léčivé přípravky registrované pro použití u žen (závažné známky androgenizace u žen, např. hirsutismus, androgenní alopecie nebo akné a seborea) v dávce 10 mg se za indikaci musí přidat text následujícího znění:*

**K léčbě <indikace> můžete používat cyproteron-acetát 10 mg jen v případě, kdy nebylo uspokojivých výsledků dosaženo používáním nižší dávky přípravků obsahujících cyproteron-acetát nebo jinou léčbou.**

*Pro léčivé přípravky registrované pro použití u žen (závažné známky androgenizace u žen, např. hirsutismus, androgenní alopecie nebo akné a seborea) v dávce 50 mg se za indikaci musí přidat text následujícího znění:*

**K léčbě <indikace> můžete používat cyproteron-acetát 50 mg jen v případě, kdy nebylo uspokojivých výsledků dosaženo používáním nižší dávky přípravků obsahujících cyproteron-acetát nebo jinou léčbou.**

*Pro léčivé přípravky registrované pro potlačení sexuálních deviací u dospělých mužů v dávkách 50 mg, 100 mg nebo 300 mg/3 ml se musí za dávkováním přidat/upravit následující text:*

**K léčbě <indikace> můžete používat cyproteron-acetát 50 mg/300 mg jen v případě, pokud lékař pokládá jiné způsoby léčby za nevhodné."**

### **Bod 2: Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X <užívat> <používat>**

#### **Upozornění a opatření**

*Pro všechny indikace se musí přidat/upravit následující upozornění:*

**Bylo zjištěno, že používání cyproteron-acetátu souvisí se vznikem zpravidla nezhoubného nádoru mozku (meningeomu). Riziko se zvyšuje zvláště tehdy, pokud cyproteron-acetát používáte dlouhodobě (několik let) nebo kratší dobu ve vysokých dávkách (25 mg denně a více). Pokud Vám byl diagnostikován meningeom, lékař u Vás léčbu cyproteron-acetátem ukončí (viz bod „Neužívejte/Nepoužívejte cyproteron-acetát“). Jestliže si všimnete jakýchkoli příznaků, jako jsou změny vidění (například dvojitě nebo rozmazané vidění), ztráta sluchu či ušní šelest, ztráta čichu, bolest hlavy, která se postupně zhoršuje, ztráta paměti, záchvaty křečí, slabost v pažích nebo nohou, musíte o tom okamžitě informovat lékaře.**

## **Léčivé přípravky obsahující cyproteron v kombinaci (cyproteron/ethinylestradiol a cyproteron/estradiol-valerát)**

### **Souhrn údajů o přípravku**

#### **4.3 Kontraindikace**

Má být přidána následující věta:

- **meningeom nebo meningeom v anamnéze**

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Má být přidán následující odstavec:

##### **Meningeom:**

**V souvislosti s používáním cyproteron-acetátu, zejména ve vysokých dávkách 25 mg a vyšších a podávaných po delší dobu, byl hlášen výskyt meningeomů (jednotlivých a vícečetných) (viz bod 5.1). Pokud byl pacientovi diagnostikován meningeom, používání všech přípravků obsahujících cyproteron, včetně přípravku <smyšlený název>, se musí z preventivních důvodů ukončit.**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Má být přidáno následující znění:

##### **Meningeom**

**Na základě výsledků francouzské epidemiologické kohortní studie byla zjištěna souvislost mezi cyproteron-acetátem a vznikem meningeomu závisící na kumulativní dávce. Tato studie vychází z údajů francouzského Národního fondu zdravotního pojištění (CNAM) a zahrnovala populaci 253 777 žen užívajících 50–100mg 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 mírně (kumulativní dávka  $< 3$  g). Byl prokázán vztah kumulativní dávka-odpověď.**

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

<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.**

## Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X <užívat> <používat>

<Neužívejte> <Nepoužívejte> přípravek X

Má být přidáno následující znění:

- **Máte-li meningeom nebo Vám byl meningeom diagnostikován v minulosti (jde zpravidla o nezhoubný nádor tkáňové vrstvy mezi mozkem a lebkou).**

### Upozornění a opatření

Má být přidáno následující znění:

**U vysokých dávek (25 mg a vyšších) cyproteron-acetátu bylo hlášeno zvýšené riziko vzniku nezhoubného nádoru mozku (meningeomu). Pokud Vám byl diagnostikován meningeom, lékař u Vás léčbu všemi léčivými přípravky obsahujícími cyproteron-acetát, včetně přípravku <smyšlený název>, z preventivních důvodů ukončí (viz bod „Neužívejte/Nepoužívejte přípravek <smyšlený název>“).**



## **Příloha IV**

### **Harmonogram pro implementaci závěrů skupiny CMDh**

## Harmonogram pro implementaci závěrů skupiny CMDh

Schválení závěrů skupinou CMDh na základě konsensu:	na zasedání skupiny CMDh v březnu 2020
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	23. dubna 2020
Plnění dohody členskými státy (předložení změny typu IB držitelem rozhodnutí o registraci):	1. června 2020