

Anexo I

Lista de medicamentos e apresentações

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------|--|---------------------------|-----------------------------|
| Áustria | Bayer Austria Gmbh | Androcur Depot | Acetato de ciproterona 300 mg/3 ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Áustria | Bayer Austria Gmbh | Climen | Acetato de ciproterona 1 mg/comprimido, valerato de estradiol 2 mg/comprimido valerato de estradiol 2 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Áustria | Bayer Austria Gmbh | Climen 28-Tage | Acetato de ciproterona 1 mg/comprimido, valerato de estradiol 2 mg/comprimido valerato de estradiol 2 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Áustria | Bayer Austria Gmbh | Diane Mite | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 35 µg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Áustria | Bayer Austria Gmbh | Minerva | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Áustria | Bayer Austria Gmbh | Andro-Diane | Acetato de ciproterona 10 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Áustria | Bayer Austria Gmbh | Androcur | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Áustria | Bayer Austria Gmbh | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------------|
| Áustria | Gynial Gmbh | Alisma | Acetado de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 35 µg/comprimido | Comprimido revestido por película | Via oral |
| Áustria | Pelpharma Handels Gmbh | Midane | Acetado de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 35 µg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Áustria | Teva B.V | Bellgyn | Acetado de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Bélgica | Bayer Sa Nv | Climen | Acetado de ciproterona 1 mg/comprimido, valerato de estradiol 2 mg/comprimido valerato de estradiol 2 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Bélgica | Bayer Sa Nv | Diane-35 | Acetado de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Bélgica | Bayer Sa Nv | Androcur | Acetado de ciproterona 10 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Bélgica | Bayer Sa Nv | Androcur | Acetado de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------|---|---------------------------|-----------------------------|
| Bélgica | Ceres Pharma Nv | Daphne | Acetado de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Bélgica | Ceres Pharma Nv | Daphne Continu | Acetado de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprido | Comprimido revestido | Via oral |
| Bélgica | Mylan Bvba/Sprl | Elisamylan 35 | Acetato de ciproterona 2mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Bélgica | Mylan Bvba/Sprl | Elisamylan 35 | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Bélgica | Sandoz N.V. | Claudia-35 | Ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Bulgária | Bayer Ag | Андрокур Дено | Acetato de ciproterona 300 mg/3 ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Bulgária | Bayer Ag | Диане 35 | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg comprimido | Comprimido revestido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------|
| Bulgária | Bayer Ag | Климен | Acetato de ciproterona 1 mg/comprimido, valerato de estradiol 2 mg comprimido valerato de estradiol 2 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Bulgária | Bayer Ag | Андрокур | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Croácia | Bayer Doo | Diane | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Croácia | Bayer Doo | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Croácia | Mibe Pharmaceuticals D.O.O. | Axira 35 | Acetato de ciproterona 2mg comprimido, etinilestradiol 0.035mg comprimido | Comprimido revestido por película | Via oral |
| Croácia | Pliva Hrvatska D.O.O. | Bellune 35 | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| República Checa | Bayer Ag | Androcur Depot | Acetato de ciproterona 300 mg/3 ml | Solução injetável | Via intramuscular |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------|
| República Checa | Bayer Ag | Climen | Acetato de ciproterona 1 mg/comprimido, valerato de estradiol 2 mg/comprimido valerato de estradiol 2 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| República Checa | Bayer Ag | Diane | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| República Checa | Bayer Ag | Minerva | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| República Checa | Bayer Ag | Androcur | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| República Checa | Bayer Ag | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| República Checa | Heaton K.S. | Vreya | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido por película | Via oral |
| República Checa | Italchimici S.P.A. | Cysaxal | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| República Checa | Italchimici S.P.A. | Cysaxal | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Dinamarca | Bayer Ab | Androcur Depot | Acetato de ciproterona 300 mg/ 3ml | Solução injetável | Via intramuscular |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------|--|---------------------------|----------------------------------|
| Dinamarca | Bayer Ab | Diane Mite | Acetato de ciproterona 2 mg comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Dinamarca | Orifarm Generics A/S | Zyrona | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 35 µg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Dinamarca | Sandoz A/S | Feminil Mite | Ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Dinamarca | Stragen Nordic A/S | Vreya | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Estónia | Ratiopharm Gmbh | Cypretil | Acetato de ciproterona 2 mg comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via gastroentérica Via oral |
| Estónia | Bayer Ag | Diane | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Estónia | Bayer Ag | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|---------------------------------|--|---------------------------|----------------------------------|
| Finlândia | Ratiopharm Gmbh | Cypretyl | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via gastroentérica Via oral |
| Finlândia | Bayer Oy | Diane Nova | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Finlândia | Bayer Oy | Femilar | Acetato de ciproterona 1 mg comprimido, valerato de estradiol 1 mg/comprimido acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, valerato de estradiol 2 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Finlândia | Bayer Oy | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Finlândia | Stragen Nordic A/S | Vreya | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 35 µg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| França | Arrow Generiques | Acetate De Cyproterone Arrow | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| França | Arrow Generiques | Acetate De Cyproterone Arrow | Acetato de ciproterona 50m g/comprimido | Comprimido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------|---|---------------------------|-----------------------------|
| França | Bayer Healthcare | Climene | Acetato de ciproterona 1 mg/comprimido, valerato de estradiol 2 mg/comprimido valerato de estradiol 2 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| França | Bayer Healthcare | Diane | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| França | Bayer Healthcare | Minerva | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| França | Bayer Healthcare | Androcur | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| França | Bayer Healthcare | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| França | Bayer Healthcare | Cyproterone Biogaran | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| França | Bayer Healthcare | Cyproterone Biogaran | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| França | Eg Labo Laboratoires Eurogenerics | Acetate De Cyproterone Eg | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| França | Eg Labo Laboratoires Eurogenerics | Acetate De Cyproterone Eg | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|---|---|---------------------------|-----------------------------|
| França | Harefield Pharma Associates Ltd | Acetate De Cyproterone/Ethinylestradiol Harefield | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0.035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| França | Harefield Pharma Associates Ltd | Acetate De Cyproterone/Ethinylestradiol Harefield Pharma Associates | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| França | Harefield Pharma Associates Ltd | Cypromix | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| França | Laboratoires Besins International | Erapyl | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| França | Mylan S.A.S | Evepar | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| França | Mylan S.A.S | Cyproterone Mylan | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| França | Mylan S.A.S | Cyproterone Mylan S.A.S | Metformina 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| França | Sandoz | Acetate De Cyproterone Sandoz | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| França | Sandoz | Acetate De Cyproterone Sandoz | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| França | Teva Santé | Acetate De Cyproterone Teva | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|-----------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------|
| França | Teva Santé | Acetate De Cyproterone Teva | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| França | Zentiva France | Cyproterone Zentiva | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| França | Zentiva France | Cyproterone Zentiva | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Alemanha | Jenapharm Gmbh & Co Kg | Androcur-Depot | Acetato de ciproterona 300 mg/3 ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Alemanha | Apontis Pharma Gmbh & Co. Kg | Morea Sanol | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Alemanha | Aristo Pharma Gmbh (Art 57) | Jennifer 35 | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,03 mg/comprimido | Comprimido revestido por película | Via oral |
| Alemanha | Betapharm Arzneimittel Gmbh | Cyproteronacetat Beta | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Alemanha | Betapharm Arzneimittel Gmbh | Cyproteronacetat Beta | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Alemanha | Dermapharm Ag | Cyproderm | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido por película | Via oral |
| Alemanha | Hexal Ag | Bella | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------|
| Alemanha | Jenapharm Gmbh & Co Kg | Climen | Acetato de ciproterona 1 mg/comprimido, valerato de estradiol 2 mg/comprimido valerato de estradiol 2 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Alemanha | Jenapharm Gmbh & Co Kg | Diane-35 | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Alemanha | Jenapharm Gmbh & Co Kg | Androcur | Acetato de ciproterona 10 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Alemanha | Jenapharm Gmbh & Co Kg | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Alemanha | Mithra Pharmaceuticals Sa | Micypra | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido por película | Via oral |
| Alemanha | Mylan Dura Gmbh | Juliette | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Alemanha | Ratiopharm Gmbh | Attempta | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido por película | Via oral |
| Alemanha | Tad Pharma Gmbh | Cyproteron Tad | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|------------------------------|--|---------------------------|-----------------------------|
| Alemanha | Tad Pharma Gmbh | Cyproteron Tad | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Alemanha | Teva Gmbh | Cyproteronacetat Gry Teva | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Grécia | Bayer Hellas Sa | Androcur | Acetato de ciproterona 300 mg/ 3ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Grécia | Bayer Hellas Sa | Gynofen 35 | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Grécia | Bayer Hellas Sa | Androcur | Acetato de ciproterona 10 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Grécia | Bayer Hellas Sa | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Hungria | Aramis Pharma Kft | Cypromix | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Hungria | Bayer Ag | Diane | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Hungria | Bayer Ag | Minerva | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Hungria | Bayer Ag | Androcur | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------|--|---------------------------|----------------------------------|
| Hungria | Italchimici S.P.A. | Cysaxal | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Hungria | Italchimici S.P.A. | Cysaxal | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Islândia | Ratiopharm GmbH | Cypretyl | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via gastroentérica Via oral |
| Islândia | Bayer Ab | Diane Mite | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Islândia | Mylan Ab | Cyproteron Mylan | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Irlanda | Bayer Ltd | Dianette | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Irlanda | Bayer Ltd | Androcur | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Itália | Bayer Spa | Androcur | Acetato de ciproterona 300 mg/3 ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Itália | Bayer Spa | Climen | Acetato de ciproterona 1 mg/comprimido, valerato de estradiol 2 mg/comprimido valerato de estradiol 2 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------|---|---------------------------|-----------------------------|
| Itália | Bayer Spa | Diane | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Itália | Bayer Spa | Androcur | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Itália | Bayer Spa | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Itália | Fidia Farmaceutici S.P.A | Visofid | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Letónia | Bayer Ag | Diane | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Letónia | Bayer Ag | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Lituânia | Bayer Ag | Diane | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Lituânia | Bayer Ag | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------------|---|---------------------------|-----------------------------|
| Luxemburgo | Bayer Sa Nv | Climen | Acetato de ciproterona 1 mg/comprimido, valerato de estradiol 2 mg/comprimido valerato de estradiol 2 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Luxemburgo | Bayer Sa Nv | Diane-35 | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Luxemburgo | Bayer Sa Nv | Androcur | Acetato de ciproterona 10 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Luxemburgo | Bayer Sa Nv | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Luxemburgo | Ceres Pharma Nv | Daphne | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Malta | Bayer Plc | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Malta | Wockhardt Uk Ltd | Cyproterone Acetate Wockhardt Uk | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Países Baixos | Bayer Bv | Androcur Depot | Acetato de ciproterona 300 mg/ 3ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Países Baixos | Bayer Bv | Diane-35 | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|--|--|---------------------------|-----------------------------|
| Países Baixos | Bayer Bv | Androcur | Acetato de ciproterona 10 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Países Baixos | Bayer Bv | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Países Baixos | Italchimici S.P.A. | Cysaxal | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Países Baixos | Italchimici S.P.A. | Cysaxal | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Países Baixos | Mylan B.V. | Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol Mylan | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Países Baixos | Pharmachemie B.V | Cyproteronacetaat Pch | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Países Baixos | Stragen Nordic A/S | Ethinylestradiol/Cyproteronacetaat Stragen | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Países Baixos | Teva Nederland B.V. | Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol Teva | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Noruega | Bayer Ab | Diane | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Noruega | Bayer Ab | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------|--|--------------------------------------|-----------------------------|
| Noruega | Orifarm Generics A/S | Zyrona | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 35 µg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Polónia | Bayer Ag | Diane-35 | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Polónia | Bayer Ag | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Polónia | Polfarmex S.A. | Oc-35 | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido por película | Via oral |
| Polónia | Sun-Farm Sp. Z.O.O. | Cyprodiol | Acetato de ciproterona 2 mg comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido por película | Via oral |
| Polónia | Symphar Sp. Z O.O. | Syndi-35 | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 35 µg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Portugal | Bayer Portugal Lda | Androcur Depot | Acetato de ciproterona 300 mg/3 ml | Solução injetável | Via intramuscular |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|--|---|---------------------------|-----------------------------|
| Portugal | Bayer Portugal Lda | Climen | Acetato de ciproterona 1 mg/comprimido, valerato de estradiol 2 mg/comprimido valerato de estradiol 2 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Portugal | Bayer Portugal Lda | Diane 35 | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Portugal | Bayer Portugal Lda | Androcur | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Portugal | Bayer Portugal Lda | Androcur | Acetato de ciproterona 10 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Portugal | Generis Farmacêutica, S.A. | Ciproterona + Etinilestradiol Generis | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Portugal | Generis Farmacêutica, S.A. | Ciproterona Generis | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Portugal | Generis Farmacêutica, S.A. | Ciproterona Generis | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Portugal | Mylan, Lda | Acetato De Ciproterona/Etinilestradiol Mylan | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------|---|---------------------------|-----------------------------|
| Roménia | Bayer Ag | Climen | Acetato de ciproterona 1 mg/comprimido, valerato de estradiol 2 mg/comprimido valerato de estradiol 2 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Roménia | Bayer Ag | Diane-35 | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Roménia | Bayer Ag | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Eslováquia | Bayer Ag | Androcur-Depot | Acetato de ciproterona 300 mg/3 ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Eslováquia | Bayer Ag | Diane-35 | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Eslováquia | Bayer Ag | Minerva | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Eslováquia | Bayer Ag | Androcur - 50 | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Eslováquia | Heaton K.S. | Vreya | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|----------------------------|---|---------------------------|-----------------------------|
| Eslovénia | Bayer D.O.O | Diane | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Eslovénia | Bayer D.O.O | Androcur | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Eslovénia | Bayer D.O.O | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Espanha | Bayer Hispania SI | Climen | Acetato de ciproterona 1 mg/comprimido, valerato de estradiol 2 mg comprimido valerato de estradiol 2 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Espanha | Bayer Hispania SI | Diane | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Espanha | Bayer Hispania SI | Diane Diario | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido lactose mono-hidratada 48,5 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Espanha | Bayer Hispania SI | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|---|---|-----------------------------------|-----------------------------|
| Espanha | Laboratorios Effik S.A. | Gineservice | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Espanha | Laboratorios Effik S.A. | Gyneplen | Acetato de ciproterona 0 mg/comprimido, etinilestradiol 0 mg/comprimido acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido por película | Via oral |
| Espanha | Sandoz Farmacéutica, S.A. | Acetato De Ciproterona/Etinilestradiol Sandoz | Ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Suécia | Bayer Ab | Diane | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Suécia | Bayer Ab | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Suécia | Mylan Ab | Cyproteron Mylan | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Suécia | Orifarm Generics A/S | Zyrona | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 35 µg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|-----------------------------------|--|--------------------------------------|-----------------------------|
| Reino Unido | Bayer Plc | Dianette | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Reino Unido | Bayer Plc | Androcur | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Reino Unido | Bayer Plc | Cyprostat | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Reino Unido | Bayer Plc | Cyprostat | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Reino Unido | Chelonia Healthcare Limited | Camilette | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 35 µg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Reino Unido | Chelonia Healthcare Limited | Co-Cyprindiol | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 35 µg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Reino Unido | Cipla (Eu) Limited | Co-Cyprindiol | Acetato de ciproterona 2000 µg/comprimido, etinilestradiol 35 µg/comprimido | Comprimido revestido por película | Via oral |
| Reino Unido | Cipla (Eu) Limited | Cyproterone Acetate Cipla (Eu) | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Reino Unido | Cipla (Eu) Limited | Cyproterone Acetate Cipla (Eu) | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|---|--|--------------------------------------|-----------------------------|
| Reino Unido | Fannin (Uk) Limited | Co-Cyprindiol | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 35 µg/comprimido | Comprimido revestido por película | Via oral |
| Reino Unido | Fannin (Uk) Limited | Cyproterone Acetate Fannin (Uk) | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Reino Unido | Fannin (Uk) Limited | Cyproterone Acetate Fannin (Uk) | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Reino Unido | Generics [uk] Limited | Cyproterone Acetate/Ethinylestradiol Generics | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Reino Unido | Generics [uk] Limited | Cyproterone Acetate Generics Uk | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Reino Unido | Morningside Healthcare Ltd | Co-Cyprindiol | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 35 µg/comprimido | Comprimido revestido por película | Via oral |
| Reino Unido | Morningside Healthcare Ltd | Teragezza | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 35 µg/comprimido | Comprimido revestido por película | Via oral |
| Reino Unido | Sandoz Ltd | Acnocin | Ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome do medicamento | DCI/substância ativa + dosagem (por unidade) | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|--|---|---|---------------------------|-----------------------------|
| Reino Unido | Sandoz Ltd | Cyproterone Acetate Sandoz Ltd | Ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 0,035 mg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Reino Unido | Stragen Uk Ltd. | Clairette | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 35 µg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Reino Unido | Stragen Uk Ltd. | Cyproterone Acetate Stragen | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Reino Unido | Strandhaven Limited T/A Somex Pharma | Co-Cyprindiol | Acetato de ciproterona 2 mg/comprimido, etinilestradiol 35 µg/comprimido | Comprimido revestido | Via oral |
| Reino Unido | Wockhardt Uk Ltd | Cyproterone Acetate Wockhardt Uk | Acetato de ciproterona 50 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |
| Reino Unido | Wockhardt Uk Ltd | Cyproterone Acetate Wockhardt Uk Ltd | Acetato de ciproterona 100 mg/comprimido | Comprimido | Via oral |

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

A ciproterona é um derivado sintético da progesterona com propriedades antiandrogénicas.

Em monoterapia, o acetato de ciproterona está disponível em dosagens de 10, 50 e 100 mg para administração oral e de 300 mg/3 ml em formulação «depot».

As indicações aprovadas para os medicamentos contendo ciproterona diferem entre as diferentes dosagens e entre os diferentes países onde estes medicamentos estão autorizados. Os medicamentos com ciproterona nas dosagens de 10 mg e 50 mg estão autorizados principalmente para sintomas de androgenização em mulheres, ao passo que as formulações de 50 mg, 100 mg e 300 mg/3 ml estão autorizadas para a redução do impulso sexual em desvios sexuais nos homens, e para o carcinoma da próstata.

A ciproterona está também autorizada em dose baixa (1-2 mg) em associação com etinilestradiol (35 mcg) ou valerato de estradiol (1-2 mg). Estes medicamentos estão indicados para o tratamento de acne moderada a grave relacionada com sensibilidade aos androgénios (acetato de ciproterona 2 mg/etinilestradiol 35 mcg), contraceção hormonal (acetato de ciproterona 1-2 mg/valerato de estradiol 1-2 mg) e terapêutica hormonal de substituição (acetato de ciproterona 1 mg/valerato de estradiol 2 mg).

O meningioma é um tumor cerebral raro que se forma a partir das meninges. A grande maioria é considerada benigna. Os meningiomas surgem em localizações intracranianas (90 %) ou intraespinhais (10 %). A incidência dos meningiomas aumenta com a idade, com uma idade média no diagnóstico de 65 anos. A TI anual normalizada por idade europeia varia entre 3,71 e 6,85 por 100 000 pessoas nas mulheres e entre 1,8 e 3,01 nos homens (Registo Nacional do Cancro na Suécia), indicando um rácio mulher/homem de 2:1. Embora a maioria dos meningiomas cresça lentamente ao longo de muitos anos sem sintomas em 75 % dos doentes, a sua localização intracraniana pode levar a sintomas devido à compressão nos tecidos adjacentes.

A associação do acetato de ciproterona (CPA) em dose elevada (50 mg/dia) ao meningioma foi descrita pela primeira vez numa série de casos publicada por Froelich et al. em 2008¹ de 9 doentes do sexo feminino com meningiomas tratadas com CPA 50 mg/dia durante um período de tempo de 10 a 20 anos. Além disso, a informação proveniente do sistema de notificação espontânea levantou a hipótese de um aumento do risco de meningioma em doentes tratados com dosagens de 25 mg por dia ou superiores. O antigo Grupo de Trabalho em Farmacovigilância do CHMP (PhVWP) avaliou estes dados em 2009 e concluiu que a administração de CPA em doses de 25 mg ou mais por um longo período de tempo (ou seja, anos) poderia, pelo menos, estar casualmente relacionada com a ocorrência de meningiomas (múltiplos), ao passo que existe substancialmente menos evidência para tal associação com dosagens de 2 mg ou menos. Esta associação está incluída na informação do medicamento (IM) de CPA 10, 25, 100 mg ou mais (secções 4.3, 4.4, 4.8 do RCM). [[Atas do PhVWP de novembro de 2009](#)]

Recentemente, foi realizado um estudo farmacoepidemiológico francês por Weill et al para estimar o número de casos de meningioma em França atribuíveis à exposição prolongada de mulheres a CPA 50 e 100 mg entre 2007 e 2015², com base no seguro de saúde francês (CNAM). A Agência francesa ANSM realizou uma análise adicional dos casos franceses de meningioma nos quais foi comunicada a utilização do CPA.

¹ Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P, et al. Does cyproterone acetate promote multiple meningiomas? Endocrine Abstracts. 2008; 16: P158

² 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

Em 2 de julho de 2019, a ANSM iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação benefício-risco dos medicamentos contendo ciproterona e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

O risco de meningiomas com a utilização de CPA foi reconhecido e está refletido nas informações do medicamento CPA desde a revisão anterior pelo PhVWP. Os dados disponibilizados desde a revisão anterior confirmam a conclusão de que foi notificada a ocorrência de meningiomas (múltiplos) associados à utilização prolongada (anos) de acetato de ciproterona em doses de 25 mg/dia ou superiores. Os dados mostram igualmente que o risco absoluto de meningiomas com a utilização de CPA permanece baixo.

O estudo de Weill complementa este conhecimento de que nas mulheres o risco de meningioma aumenta com doses cumulativas mais elevadas de apenas CPA (tabela 1).

Tabela 1 Incidência, risco relativo e hazard ratio ajustada para o meningioma, por exposição ao acetato de ciproterona – estudo de Weill et al (2019).

| | PA | Casos | Incidência por 100.000 PA | RR [IC 95 %] | HRa [IC 95 %] ^(a) |
|-------------------------------------|---------|-------|---------------------------------|------------------|------------------------------|
| Ligeiramente exp. (< 3 g) | 439,949 | 20 | 4.5 | Ref. | Ref. |
| Expostas (>= 3 g) | 289,544 | 69 | 23.8 | 5.2 [3.2–8.6] | 6.6 [4.0–11.1] |
| Por dose cumulativa | | | | | |
| [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 ou mais | 11,615 | 15 | 129.1 | 28.4 [14.5–55.5] | 21.7 [10.8–43.5] |

^a Ajustada com base na idade como variável dependente do tempo e estrogénio na inclusão

A HRa de 6,6 (IC 95 %: 4,0-11,1) é comparável com os resultados dos 2 estudos observacionais anteriores de Gil et al (IRRa 11,4 (IC 95 % 4,3-30,8) e Cea-Soriano et al. (ORa 6,30; IC: 1,37–28,94). O estudo de Weill et al é o primeiro estudo com poder estatístico suficiente para estratificar a exposição à dose cumulativa. A análise estratificada mostrou o maior aumento do risco para doses cumulativas > 60 g de CPA, o que representa um tratamento com CPA de 5 anos com 50 mg/dia durante 20 dias por mês. No entanto, os aumentos dos riscos também foram medidos após doses cumulativas entre 12 e 36 g e após doses cumulativas entre 36 e 60 g de CPA. Uma vez que os autores procederam apenas à estratificação com doses cumulativas e não com a duração do tratamento, não é possível retirar conclusões sobre o período de exposição após o qual se pode desenvolver meningioma.

A análise de casos pós-comercialização confirma que, na maioria dos casos notificados, a ciproterona foi utilizada durante mais de 5 anos e em doses diárias de 50 mg ou superiores. No entanto, foram identificados vários casos com uma exposição relativamente curta (n=47) e, em particular, 4 casos foram suficientemente bem documentados e permitiram estabelecer uma associação entre a utilização a curto prazo de doses diárias elevadas de ciproterona e o desenvolvimento de meningioma.

Tendo em conta o que precede, o PRAC considerou que estes resultados (risco mais elevado com doses cumulativas mais elevadas, não limitado à utilização a longo prazo) devem ser refletidos na informação do medicamento dos medicamentos contendo ciproterona. O tratamento com ciproterona em dose elevada deve ser restringido à dose mínima eficaz e, no caso de medicamentos autorizados para sintomas graves de androgenização em mulheres, a quando outras opções de tratamento não estejam disponíveis ou não sejam eficazes.

Os medicamentos contendo ciproterona também estão autorizados em doses elevadas (50 mg, 100 mg e 300 mg/3 ml) para a redução dos desvios sexuais nos homens adultos. Tendo em conta a gravidade desta patologia, a necessidade de tratamento adequado e o facto de os meningiomas serem geralmente de natureza benigna e a sua incidência permanecer baixa, a relação benefício-risco desta indicação permanece favorável desde que outras intervenções sejam consideradas inadequadas.

Para a indicação no carcinoma da próstata, a mortalidade é elevada e a progressão da doença é evitada pelo CPA. Por conseguinte, os benefícios do CPA no tratamento antiandrogénico no cancro inoperável da próstata continuam a superar o risco de meningiomas e a relação benefício-risco nesta indicação permanece favorável.

Não foi identificada literatura científica que associe especificamente a utilização de medicamentos de associação com ciproterona em dose baixa ao meningioma. A análise de casos notificados espontaneamente também não fornece evidência de uma associação causal. A extrapolação do risco observado nas mulheres que utilizaram 50 mg e 100 mg de CPA para os medicamentos com CPA em associação em dose baixa indica que, para os medicamentos contendo 2 mg de ciproterona, a duração de utilização teórica para atingir o limiar de dose cumulativa de 12 g de CPA hipotetizado seria superior a 20 anos (23,8 anos, com base numa exposição mensal de CPA de 42 mg), e o dobro do tempo para os medicamentos contendo 1 mg de ciproterona. Tendo em conta as indicações para estes medicamentos, a utilização a longo prazo durante várias décadas é pouco provável.

Embora não tenha sido descrito um aumento do risco especificamente associado à utilização de medicamentos com ciproterona em associação em dose baixa, importa referir que existem situações em que os doentes podem ter exposição a medicamentos com doses elevadas e baixas. Uma vez que o risco aumenta com o aumento da dose cumulativa, a informação do medicamento dos medicamentos de associação em dose baixa deve refletir o conhecimento atual relativamente a esta questão e a utilização de medicamentos em dose baixa deve ser contraindicada em doentes com presença ou antecedentes de meningioma.

Face aos resultados do estudo de Weill que mostraram que em França, em 30 % dos casos de meningioma, os doentes continuaram ou retomaram o CPA após receberem tratamento para o meningioma, os profissionais de saúde devem ser recordados da contraindicação em vigor e informados das novas restrições à utilização de ciproterona através da distribuição de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (CDPS), a divulgar conjuntamente pelos titulares das autorizações de introdução no mercado em cada Estado-Membro.

O PRAC considerou a necessidade de estudos adicionais sobre o risco de meningioma associado à utilização de ciproterona. Tendo em conta o risco absoluto baixo de meningiomas com doses elevadas de apenas CPA, não se prevê que um estudo observacional adicional obtenha novas informações significativas que caracterizariam ainda mais o risco de meningiomas num prazo aceitável. No entanto, o PRAC considerou ainda que são necessárias atividades de farmacovigilância adicionais para avaliar a consciencialização e o nível de conhecimento dos médicos da informação incluída no RCM e na CDPS relativamente ao risco de meningioma e, por conseguinte, recomendou que os titulares das autorizações de introdução no mercado realizem um estudo transversal observacional conjunto para avaliar a consciencialização e o nível de conhecimento dos profissionais de saúde para este risco.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que:

- O PRAC teve em conta o procedimento ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos contendo ciproterona.
- O PRAC reviu os dados disponíveis sobre o risco de meningioma associado à ciproterona, em particular os estudos epidemiológicos, incluindo o estudo do seguro de saúde francês (CNAM), os relatórios de casos pós-comercialização e os dados apresentados pelos titulares das autorizações de introdução no mercado.
- O PRAC concluiu com base nos dados que, embora o risco absoluto de meningioma associado à utilização de ciproterona se mantenha baixo, o risco aumenta com o aumento das doses cumulativas de ciproterona. O PRAC observou que a maioria dos casos ocorre após exposição prolongada a doses elevadas de ciproterona, mas também foram identificados casos de meningioma após a exposição a curto prazo a doses elevadas.
- Por conseguinte, o PRAC recomendou que, em todas as indicações, à exceção no carcinoma da próstata, o tratamento com ciproterona fosse restringido a situações em que não existem tratamentos alternativos disponíveis ou que são considerados inadequados e que fosse utilizada a dose eficaz mais baixa possível.
- O PRAC observou também que, embora os dados disponíveis não indiquem um aumento do risco de meningioma associado a medicamentos de associação em dose baixa contendo 2 mg ou menos de ciproterona, estes medicamentos são frequentemente utilizados após o tratamento com medicamentos com ciproterona em doses mais elevadas ou concomitantemente. Dado que o risco aumenta com o aumento das doses cumulativas de ciproterona, o Comité recomendou que os medicamentos de associação em dose baixa fossem também contraindicados em doentes com presença ou antecedentes de meningioma.
- O Comité recomendou ainda outras atualizações à informação do medicamento dos medicamentos contendo ciproterona de modo a refletir o conhecimento atual sobre o risco de meningioma.
- O Comité recomendou que os titulares das autorizações de introdução no mercado realizem um estudo transversal observacional conjunto para avaliar a consciencialização e o nível de conhecimento dos profissionais de saúde para este risco.

Face ao acima exposto, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo ciproterona permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento anteriormente descritas.

Será distribuída uma CDPS a informar os profissionais de saúde sobre as recomendações atualizadas.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos contendo ciproterona.

Posição do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

O CMDh concordou igualmente com o conteúdo da CDPS, tal como proposto pelo PRAC, e adotou uma versão alterada do plano de comunicação para clarificar que o requisito de divulgação da CDPS se aplica apenas aos titulares das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos contendo apenas ciproterona.

Conclusão geral

Consequentemente, o CMDh considera que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo ciproterona permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento descritas anteriormente.

Por conseguinte, o CMDh recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos contendo ciproterona.

Anexo III

Alterações às secções relevantes da Informação do Medicamento

Nota:

Estas alterações às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e folheto informativo são o resultado do procedimento de arbitragem.

A informação do medicamento poderá ser subsequentemente atualizada pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de Referência, conforme apropriado, de acordo com os procedimentos descritos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/CE.

A informação existente do medicamento deve ser corrigida (inserção, substituição ou eliminação do texto, conforme apropriado) de modo a refletir a redação acordada, conforme fornecido a seguir.

Medicamentos contendo apenas ciproterona

Resumo das Características do medicamento

4.1 Indicações terapêuticas

Para medicamentos autorizados para uso em mulheres (sinais graves de androgenização na mulher, por exemplo, hirsutismo, alopecia androgenética ou acne e seborreia) com dose de 10 mg, a seguinte informação deve ser incluída após a indicação:

Para <indicações>, acetato de ciproterona 10 mg é indicado quando não tiverem sido obtidos resultados satisfatórios com medicamentos contendo ciproterona em baixa dosagem ou com outras opções de tratamento.

Para medicamentos autorizados para uso em mulheres (sinais graves de androgenização na mulher, por exemplo, hirsutismo, alopecia androgenética ou acne e seborreia) com dose de 50 mg, a seguinte informação deve ser incluída após a indicação:

Para <indicações>, acetato de ciproterona 50 mg é indicado quando não tiverem sido obtidos resultados satisfatórios com medicamentos contendo ciproterona em baixa dosagem ou com outras opções de tratamento.

Para medicamentos autorizados para a redução de desvios sexuais em homens adultos com doses de 50 mg, 100 mg ou 300 mg /3 ml, deve ser incluído o seguinte após a redação da indicação:

Para a diminuição do impulso sexual nos casos de desvios sexuais nos homens, o acetato de ciproterona <50 mg/100 mg/300 mg/ 3ml> pode ser utilizado quando outras intervenções são consideradas inapropriadas.

Para a indicação cancro da próstata, incluindo prevenção da exacerbação inicial no tratamento com agonistas da LHRH, a informação permanece inalterada.

4.2 Posologia e modo de administração

Para medicamentos autorizados para uso em mulheres (sinais graves de androgenização na mulher, por exemplo, hirsutismo, alopecia androgenética ou acne e seborreia) com dose de 10 mg, a seguinte informação deve ser incluída/revista após a indicação apenas em Estados membros onde o acetato de ciproterona 2mg/etinilestradiol 35 mcg é autorizado em indicação(ões) semelhante(s) à ciproterona 10 mg:

Após melhoria clínica, deve ser usada a dose eficaz mais baixa, que pode incluir acetato de ciproterona 2 mg/etinilestradiol 35 mcg.

Para medicamentos autorizados para a diminuição do impulso sexual em homens adultos com doses de 50mg, 100mg ou 300mg/ml, a seguinte informação deve ser adicionada/adaptada após a administração:

A duração do tratamento com acetato de ciproterona deve ser definida caso a caso. Quando tiver sido alcançado um resultado satisfatório, o efeito terapêutico deve ser mantido com a dose mais baixa possível. O processo de alteração da dose ou de descontinuação do acetato de ciproterona deve ser feito gradualmente.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Para todas as indicações, deve ser adicionada ou revista uma advertência da seguinte forma:

Meningioma:

Têm sido notificados casos de meningiomas (simples e múltiplos) em associação com a utilização de acetato de ciproterona principalmente com doses de 25 mg e superiores. O risco de meningioma aumenta com doses cumulativas crescentes de acetato de ciproterona (ver secção 5.1). Podem ser alcançadas doses cumulativas elevadas com a utilização prolongada (vários anos) ou utilização de duração mais curta com doses diárias elevadas. Os doentes devem ser monitorizados quanto a meningiomas de acordo com a prática clínica. Se a um doente tratado com <nome de fantasia> for diagnosticado meningioma, o tratamento com <nome de fantasia> e outros medicamentos contendo ciproterona tem de ser interrompido permanentemente (ver secção "Contra-indicações"). Existem algumas evidências de que o risco de meningioma poderá diminuir após a interrupção do tratamento com ciproterona.

4.8 Efeitos indesejáveis

A(s) seguinte(s) reacção(ões) adversa(s) deve(m) ser adicionada(s)/revista(s) da seguinte forma:

Meningioma – frequência rara.

A seguinte frase deve ser adicionada ou revista da seguinte forma:

Têm sido notificados casos de meningiomas (simples e múltiplos) em associação com a utilização de acetato de ciproterona (ver secção 4.4).

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A seguinte informação deve ser adicionada:

Meningioma

Com base nos resultados de um estudo epidemiológico francês de coorte, foi observada uma associação dependente de dose cumulativa entre o acetato de ciproterona e meningioma. Este estudo baseou-se em dados da Caixa Nacional de Seguro de Doença francesa (CNAM) e incluiu uma população de 253.777 mulheres que utilizavam comprimidos de 50 – 100 mg de ciproterona. A incidência de meningioma tratado com cirurgia ou radioterapia foi comparada entre mulheres expostas a doses elevadas de acetato de ciproterona (dose cumulativa ≥ 3 g) e mulheres ligeiramente expostas ao acetato de ciproterona (dose cumulativa < 3 g). Foi demonstrada uma relação entre dose cumulativa e resposta.

| Dose cumulativa de acetato de ciproterona | Taxa de incidência (em doentes-anos) | RRadj (95% IC) ^a |
|---|--------------------------------------|-----------------------------|
| Ligeiramente exposto (<3 g) | 4,5/100.000 | Ref. |
| Exposto a ≥ 3 g | 23,8/100.000 | 6,6 [4,0-11,1] |
| 12 a 36 g | 26/100.000 | 6,4 [3,6-11,5] |
| 36 g a 60 g | 54,4/100.000 | 11,3 [5,8-22,2] |
| mais de 60 g | 129,1/100.000 | 21,7 [10,8-43,5] |

^a Ajustado com base na idade como variável dependente do tempo e estrogénio na inclusão

Uma dose cumulativa de 12g, por exemplo, pode corresponder a um ano de tratamento com 50 mg /dia, durante 20 dias por mês.

Folheto informativo

Secção 1: O que é X e para que é utilizado

Para medicamentos autorizados para uso em mulheres (sinais graves de androgenização na mulher, por exemplo, hirsutismo, alopecia androgenética ou acne e seborreia) com dose de 10 mg, a seguinte informação deve ser incluída após a indicação:

Para <indicações>, só deve tomar acetato de ciproterona 10 mg quando não tiverem sido obtidos resultados satisfatórios com medicamentos com acetato de ciproterona em baixa dosagem ou outros tratamentos

Para medicamentos autorizados para uso em mulheres (sinais graves de androgenização na mulher, por exemplo, hirsutismo, alopecia androgenética ou acne e seborreia) com dose de 50 mg, a seguinte informação deve ser incluída após a indicação:

Para <indicações>, apenas deve tomar acetato de ciproterona 50 mg, quando não tiverem sido obtidos resultados satisfatórios com medicamentos contendo ciproterona em baixa dosagem ou com outros tratamentos.

Para medicamentos autorizados para a redução de desvios sexuais em homens adultos doseados com 50 mg, 100 mg ou 300 mg / 3 ml, deve ser incluído o seguinte após a redação da indicação:

Para <indicações> para a diminuição do impulso sexual nos casos de desvios sexuais, apenas deve tomar acetato de ciproterona 50/300 mg, se o seu médico considerar que outras intervenções são inapropriadas."

Secção 2: O que precisa saber antes de <tomar> <utilizar> X

Advertências e precauções

Para todas as indicações, deve ser adicionada/revista uma advertência da seguinte forma:

A utilização de acetato de ciproterona tem sido associada ao desenvolvimento de um tumor do cérebro (meningioma) geralmente benigno. O risco aumenta especialmente quando o utiliza durante períodos mais prolongados (vários anos) ou durante menos tempo com doses elevadas (25 mg por dia ou mais). Se for diagnosticado com meningioma, o seu médico vai interromper o seu tratamento com acetato de ciproterona (ver secção "Não tome acetato de ciproterona"). Se notar quaisquer sintomas, tais como alterações na visão (por exemplo, ver a dobrar ou visão desfocada) perda de audição ou zumbidos nos ouvidos, perda do olfato, dores de cabeça que pioram com o passar do tempo, perda de memória, convulsões, fraqueza nos braços ou pernas, tem de informar o seu médico imediatamente.

Medicamentos contendo ciproterona em combinação (ciproterona/etinilestradiol e ciproterona/valerato de estradiol)

Resumo das Características do Medicamento

4.3 Contraindicações

A seguinte frase deve ser incluída:

- **meningioma ou antecedentes de meningioma**

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O seguinte parágrafo deve ser incluído:

Meningioma:

Têm sido notificados casos de meningiomas (simples e múltiplos) em associação com a utilização de acetato de ciproterona, especialmente com doses elevadas de 25 mg e superiores e durante um período prolongado (ver secção 5.1). Se um doente for diagnosticado com meningioma, todos os tratamento contendo ciproterona, incluindo <Nome de fantasia>, têm de ser interrompidos, como medida de precaução.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A seguinte informação deve ser incluída:

Meningioma

Com base nos resultados de um estudo epidemiológico francês de coorte, foi observada uma associação dependente de dose cumulativa entre o acetato de ciproterona e meningioma. Este estudo baseou-se em dados da Caixa Nacional de Seguro de Doença francesa (CNAM) e incluiu uma população de 253.777 mulheres que utilizavam comprimidos de 50 – 100 mg de ciproterona. A incidência de meningioma tratado com cirurgia ou radioterapia foi comparada entre mulheres expostas a doses elevadas de acetato de ciproterona (dose cumulativa ≥ 3 g) e mulheres ligeiramente expostas ao acetato de ciproterona (dose cumulativa < 3 g). Foi demonstrada uma relação entre dose cumulativa e resposta.

| <i>Dose cumulativa de acetato de ciproterona</i> | <i>Taxa de incidência (em doentes-anos)</i> | <i>RRadj (95% IC)^a</i> |
|---|--|--|
| <i>Ligeiramente exposto (<3 g)</i> | <i>4,5/100.000</i> | <i>Ref.</i> |
| <i>Exposto a ≥ 3 g</i> | <i>23,8/100.000</i> | <i>6,6 [4,0-11,1]</i> |
| <i>12 a 36 g</i> | <i>26/100.000</i> | <i>6,4 [3,6-11,5]</i> |
| <i>36 g a 60 g</i> | <i>54,4/100.000</i> | <i>11,3 [5,8-22,2]</i> |
| <i>mais de 60 g</i> | <i>129,1/100.000</i> | <i>21,7 [10,8-43,5]</i> |

^a **Ajustado com base na idade como variável dependente do tempo e estrogénio na inclusão**

Uma dose cumulativa de 12g, por exemplo, pode corresponder a um ano de tratamento com 50 mg /dia, durante 20 dias por mês.

Folheto informativo

2. O que precisa saber antes de <tomar> <utilizar> X

Não <tome> <utilize> X<:

A seguinte informação deve ser adicionada:

- **Se tem meningioma ou se alguma vez lhe foi diagnosticado um meningioma (um tumor geralmente benigno da camada de tecido entre o cérebro e o crânio).**

Advertências e precauções

A seguinte informação deve ser adicionada:

Para doses elevadas (25 mg e superiores) de acetato de ciproterona foi notificado um risco aumentado de um tumor benigno do cérebro (meningioma). Se for diagnosticado com um meningioma, o seu médico vai interromper todos os medicamentos contendo ciproterona, incluindo <nome de fantasia>, como medida de precaução (ver secção "Não tome <nome de fantasia>").

Anexo IV

Calendário para a implementação da posição do CMDh

Calendário para a implementação da posição do CMDh

| | |
|--|----------------------------------|
| Adoção da posição do CMDh por consenso: | Reunião do CMDh de março de 2020 |
| Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição: | 23 de abril de 2020 |
| Implementação da posição pelo Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IB pelo titular da autorização de introdução no mercado): | 1 de junho de 2020 |