

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна в разрешенията за употреба при спазване на условия

Научни заключения и основания за промяна в разрешенията за употреба при спазване на условия

След като разгледа препоръката на Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) от 16 май 2013 г. по отношение на лекарствените продукти, съдържащи ципротерон ацетат/етинилестрадиол (*cypoterone acetate/ethinylestradiol*) (2 mg/0,035 mg), Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура – лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh) се съгласява с препоръката, както е посочено по-долу:

Цялостно обобщение на научната оценка на лекарствения(те) продукт(и), съдържащ(и) ципротерон ацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg) от PRAC

През януари 2013 г. Френската агенция по лекарствата (ANSM) взема решението да спре лекарствените продукти, съдържащи ципротерон ацетат/етинилестрадиол (CPA/EE) (2 mg/0,035 mg), във Франция за три месеца. ANSM счита, че рискът от венозна и артериална тромбоемболия (BTE и ATE) надхвърля ползите при лечението на акне.

С оглед на гореизложеното на 4 февруари 2013 г. Франция поиска PRAC, съгласно член 107и от Директива 2001/83/ЕО¹, да оцени горепосочените опасения относно тромбоемболията и нейното влияние върху съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи ципротерон ацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg), както и да даде своето становище относно мерките, необходими за гарантиране на безопасната и ефективна употреба, както и за това дали разрешението за употреба на този продукт трябва да бъде поддържано, променено, временно спряно или оттеглено.

Ципротерон ацетат проявява антиандрогенен ефект, като блокира андрогенните рецептори. Също така той намалява андрогенния синтез чрез ефект на отрицателната обратна връзка за хипоталамо-хипофизо-яйчниковата ос.

Продуктът е разрешен за първи път в Германия през 1985 г. и след това в останалите държави от ЕС. Текстът на показанието на лекарствените продукти, съдържащи ципротерон ацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg), е различен в държавите членки на ЕС. Най-общо, лекарствените продукти, съдържащи ципротерон ацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg), са разрешени за лечение на симптоми на андрогенизъм при жените, например ясно изразени форми на акне, себорея и леки форми на хирзутизъм. В някои държави членки те са разрешени и за употреба при андрогенна алопеция.

Комбинацията от ципротерон ацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg) действа едновременно и като хормонален контрацептив.

Известно е, че лекарствените продукти, съдържащи ципротерон ацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg), увеличават риска от тромбоемболични събития (ТС). През юли 2002 г. Работната група по проследяване на лекарствената безопасност (PhVWP) обсъди увеличаването на рисковете от венозна тромбоемболия (BTE) и артериална тромбоемболия (ATE) и направи заключението, че употребата на ципротерон ацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg) трябва да се ограничи, като се вземат предвид тромбоемболичните събития. Формулировката, договорена от PhVWP, се прилага изцяло само в 11 държави членки.

Тромбоемболичните събития са нежелани събития, които обикновено се появяват във вена на крака (дълбока венозна тромбоза). Когато не е извършена диагностика и не е започнато лечение или когато тромбозата не дава ясни симптоми, съсирекът може да се придвижи нагоре към белия

¹ Доклад за оценката на Франция от февруари 2013 г. Обосновка за образуването на процедура по член 107и от Директива 2001/83/ЕО на ципротерон/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg), представена от ANSM, Франция.

дроб (белодробна емболия) или към мозъка (церебрална емболия). Погрешното диагностициране е напълно възможно, тъй като ТС има дифузни симптоми и е рядко събитие в популацията на здрави млади жени. Като цяло в 1 – 2 % от случаите ВТЕ може да бъде фатална.

Сред установените рискови фактори за ВТЕ са анамнеза за ВТЕ, бременност, травма, операция, обездвижване (напр. след операция или дълги полети), затлъстяване и тютюнопушене (т.е. всички ситуации на протромботично състояние). Също така има някои наследствени тромбофилични дефекти, които повишават риска. Следователно в информацията за продукта на продуктите се препоръчва преди предписване на ЕЕ-съдържащи лекарствени продукти (напр. комбинирани орални контрацептиви (КОК)) да се извърши проверка за лична и фамилна анамнеза за ВТЕ.

Доказано е, че рискът от развитие на ВТЕ е най-висок през първата година, когато една жена започва прием на хормонални контрацептиви или когато приемът започва отново след период на прекъсване на употребата от най-малко един месец (Dinger и съавт., 2007). След първоначално по-високия риск (първата година) рискът спада до постоянно ниско ниво.

За лечението на акне се прилагат локални терапии за лека до умерено тежка форма на акне без хиперандрогенно състояние. Те включват бензоилпероксид, ретиноиди, антибиотици, салицилова киселина и азелаинова киселина. Алтернативни терапии за умерена до тежка форма на акне са дългосрочни антибиотици (за локално или системно приложение), кератолитици и ретиноиди (за локално или системно приложение, с известни рискове от тератогенност и подлежащи на план за предпазване от бременност и редовен контрол на чернодробните ензими). Освен това има и други известни алтернативни фармакологични лечения за тежки андрогенни симптоми (особено хирзутизъм).

Клинична безопасност

PRAC преразглежда всички налични данни от клинични проучвания, фармакоепидемиологични проучвания, публикувана литература, опит след пускането на пазара относно безопасността на лекарствени продукти, съдържащи ципротерон ацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg), както и становища на заинтересованите страни по-специално по отношение на тромбоемболични събития.

а. Тромбоемболични събития

Клинични проучвания

За оценка на венозни и артериални тромбоемболични реакции от клинични проучвания със CPA/EE тук се обсъждат само клинични проучвания, при които нежеланите събития се документират.

ПРУ на оригиналния продукт спонсорира 10 фаза III клинични изпитвания, предоставяйки информация за безопасността на тези лекарствени продукти. Общият брой на пациентите, изложени на лекарствения продукт в тези проучвания, възлиза на 2455.

С изключение на доклада на проучване AI58, няма съобщени случаи на ВТЕ или АТЕ при пациентите от 10-те клинични изпитвания със CPA/EE (2 mg/0,035 mg), спонсорирани от ПРУ. В проучване AI58 един пациент на CPA/EE е развил ВТЕ.

ПРУ провежда систематичен преглед на научната литература (крайна дата: 14 февруари 2013 г.) в предварителните прегледи в MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File и BIOSIS на клинични проучвания, обхващащи сърдечносъдови заболявания и CPA/EE (2 mg/0,035 mg). В нито едно от 118 идентифицирани клинични проучвания, описани в научната литература, не се съобщава за венозно или артериално тромбоемболично/сърдечносъдово събитие в хода на проучването.

Проучвания върху контрола на безопасността след пускането на пазара

В момента се провеждат две големи проучвания върху контрола след пускането на пазара, които дават случайни данни за употребата на лекарствени продукти, съдържащи CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Тези проучвания (INAS-OC и INAS-SCORE) изследват безопасността на комбиниранияте орални контрацептивни средства, съответно YAZ (3 mg дроспиренон/0,020 mg етинилестрадиол) и Qlaira (диеногест/естрадиол валерат, в режим на низходящо дозиране). Хормонални препарати, съдържащи CPA/EE (2 mg/0,035 mg), са част от рамената за сравнение в тези проучвания. И в двете проучвания всички включени жени, получаващи рецепта за орален контрацептив, са попитани за причината да им бъде предписан на изходното ниво (след получаване на рецептата). Поради обсервационния характер на тези две проучвания, сравняващи наскоро пуснатите на пазара комбинирани орални контрацептиви с група за сравнение, не е имало ограничение на групата за сравнение до специфични орални хормонални комбинации. Медицинските специалисти включват потребители на CPA/EE (2 mg/0,035 mg) в проучванията поради факта, че в много европейски страни CPA/EE (2 mg/0,035 mg) се предписва като контрацепция при жени, нуждаещи се от лечение на андроген-зависими кожни заболявания.

INAS-OC

INAS-OC е проспективно, неинтервенционално проучване с активен надзор, предназначено да оцени риска от краткосрочната и дългосрочна употреба на YAZ (3 mg дроспиренон/0,020 mg етинилестрадиол), Yasmin (3 mg дроспиренон/0,030 mg етинилестрадиол) и на орални контрацептиви и CPA/EE (2 mg/0,035 mg), проведено в шест европейски страни и Съединените щати. Първичните резултати, които представляват интерес, са събития от страна на сърдечносъдовата система, по-специално честотата на ВТЕ и АТЕ, по време на употреба на орални контрацептиви. В проучването са включени общо 1672 потребители на препарати, съдържащи CPA/EE (2 mg/0,035 mg), което представлява 7,5 % от общата популация на проучването.

В настоящото проучване около 60 % от жените, на които е предписан CPA/EE-съдържащ препарат, специално са съобщили във въпросника на изходното ниво, че им е предписан CPA/EE-съдържащ продукт (2 mg/0,035 mg) поради акне и/или синдром на поликистозните яйчници (PCOS). Това е независимо от факта, че критериите за включване в проучването са такива, че преимуществено се избират пациенти, при които контрацепцията би била първоначалната причина за извършване на консултация. Фактът, че жените припомнят връзката акне/PCOS показва, че необходимостта от лечение на кожното заболяване/хиперандрогенизъм на отделната жена е специално обсъждана по време на визитата и мотивира предписването на CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

INAS-SCORE

INAS-SCORE е започнато след пускането на Qlaira (диеногест/естрадиол валерат, в режим на низходящо дозиране) в Европа (септември 2009 г.) и САЩ (октомври 2010 г.) и е проспективно неинтервенционално проучване на безопасността след одобряване, проведено в Австрия, Франция, Германия, Италия, Полша, Швеция, Обединеното кралство и САЩ. Проучването (текущо) има за цел да оцени рисковете от краткосрочната и дългосрочна употреба на Qlaira (диеногест/естрадиол валерат, в режим на низходящо дозиране) и на орални контрацептиви, включително CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

В проучването са включени общо 1094 потребители на CPA-съдържащи препарати, което представлява 5,5 % от общата популация на проучването въз основа на шестия междинен доклад на текущото проучване.

В това проучване почти 67 % от жените, на които са предписани CPA-съдържащи препарати, след обсъждането със своя лекуващ лекар си спомнят, че конкретното им медицинско предписание е

за акне и/или PCOS, което показва, че състоянието на кожата е обсъждано по време на консултациите и е посочвано като основната причина да бъде предписан CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

ПРУ коментира, че данните от тези две проучвания показват, че дори когато е почти сигурно, че първичната причина за консултация е контрацепция, 63 % от предписванията на CPA/EE (2 mg/0,035 mg) могат да бъдат свързани от самите пациенти с акне и/или други хиперандрогенни състояния. Пряко запитване до лекуващия лекар би било необходимо, за да се установи този истински процент. Нито едно от проучванията не събира тези данни и затова при интерпретацията на данните трябва да се има предвид ограничението на дизайна.

Кохортни проучвания

ПРУ предоставя обзор на 6 кохортни проучвания (от които 2 с допълнителни вмъкнати анализи случай-контрола) и 7 проучвания случай-контрола, оценяващи риска от ВТЕ, свързана със CPA/EE, и едно кохортно проучване, оценяващо риска от АТЕ, свързана със CPA/EE. При тези проучвания рискът от ВТЕ сред потребителите на CPA/EE е сравнен с риска от ВТЕ при неупотреба на CPA/EE, както и на различни видове комбинирани орални контрацептиви (КОК). Не са представени сравнителни данни за безопасността срещу продукти, които са регистрирани за лечение на акне/хирзутизъм/PCOS.

Нито едно от проучванията не представя информация за процента на смъртните случаи при ВТЕ сред приемащите CPA/EE, с изключение на проучването Seaman 2003, което посочва, че нито едно от 179 ВТЕ събития, включително 23 събития сред изложените на CPA/EE (2 mg/0,035 mg), не е било с фатален изход.

Няколко обсервационни проучвания са оценили риска от ВТЕ при употреба на CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Проучванията показват значителна променливост в относителния риск, в сравнение с неупотребата или с други КОК и по отношение на абсолютния риск от ВТЕ. Ранните проучвания съобщават, че рискът от (идиопатична) ВТЕ при използващи CPA/EE е по-голям в сравнение с потребителите на левоноргестрел-съдържащи КОК или на конвенционални КОК съответно с нисък естроген (< 50 µg) (Vasilakis-Scaramozza & Jick 2001, Seaman и съавт., 2003). Следващи проучвания (Lidegaard и съавт. 2003, Seaman и съавт. 2004), последното, разглеждащо въпроса за замъгляването, заключават, че абсолютният риск от ВТЕ сред жените, приемащи CPA/EE, не е значително по-голям, отколкото при жените, приемащи КОК. По-нови проучвания за оценка на риска от ВТЕ при потребителите на различни КОК и CPA/EE (включително Lidegaard 2009, Hylckama 2009) имат съществени методологични недостатъци (липсващи данни за замъгляващите фактори), които повдигат въпроси за валидността на техните заключения. Освен това е възможно моделите на употреба на CPA/EE и КОК за орална контрацепция да се различават значително.

Прекъсването и възобновяването на приема може да бъде по-често при CPA/EE (2 mg/0,035 mg), който е предназначен за лечение на андроген-зависими заболявания като акне и чийто етикет на продукта съдържа информация, че лекарството може да се прекъсне след подобряване на симптомите и да се възобнови при повторната им поява. Както са показали последните данни, възобновяването или промяната в употребата на КОК след прекъсване са свързани с увеличен риск. Като цяло, няма убедителни доказателства за по-висок риск от венозна тромбоемболия при употреба на CPA/EE (2 mg/0,035 mg) в сравнение с КОК, включително при съдържащите левоноргестрел.

Епидемиологичните проучвания показват връзка между използването на КОК като цяло и повишения риск от артериални тромботични и тромбоемболични заболявания като инфаркт на миокарда и мозъчносъдови инциденти. Тези събития се случват рядко. Артериалните

тромбоемболични събития могат да бъдат животозастрашаващи или да имат фатален изход. Налице са единствено оскъдни данни за артериални тромботични и тромбоемболични заболявания със CPA/EE (2 mg/0,035 mg) или ципротерон ацетат самостоятелно. В наскоро проведено проучване (Lidegaard, 2012) сравнителните анализи на относителния риск от тромботичен инсулт и инфаркт на миокарда между различните прогестини, включително левоноргестрел и неупотреба, са в същия порядък и не показват различия между отделните прогестини. Освен това не е постигната статистическа значимост по отношение на употребата на CPA/EE (2 mg/0,035 mg) в сравнение с неупотребата.

Съобщаване след пускане на пазара

Тромбоемболичните събития са добре познати – редки нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на естроген-прогестоген-съдържащи препарати, включително CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

ПРУ на оригиналния продукт е представил в годишните периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ) относно CPA/EE информация за тромбоемболични събития. Към последния ПАДБ (отчетен период 1 юни 2011 г. – 31 май 2012 г. крайна дата на събиране на данните: 31 май 2012 г.) честотата на съобщаване на всички (артериални, венозни и неопределени) тромботични/тромбоемболични събития, настъпили по време на отчетния период, е 1,3 на 100 000 женогодини. В сравнение със съответната честота на докладване в границите между 0,8 и 1,5 на 100 000 женогодини през последните 6 ПАДБ периода, няма доказателства за цялостна повишена честота на докладване на тромботични/тромбоемболични събития. Честотата на докладване е по-малка от честотата на ВТЕ, както се съобщава в епидемиологичните проучвания.

За периода от пускането на пазара в световен мащаб на CPA/EE (2 mg/0,035 mg) до 30 януари 2013 г. от ПРУ от международни източници са получени доклади за 968 случая (сериозни (93 %) и несериозни (7 %), потвърдени с медицински (85 %) и немедицински (15 %) методи, в които се съобщава за тромботични/тромбоемболични събития, независимо от тяхното естество (артериални, венозни и неопределени), при пациенти от женски пол. Един от тези 968 случая е съобщен от клиничното изпитване ME94162/AI58. Тези 968 случая включват 7 % от общия брой на докладите за НЛР, получени кумулативно до 30 януари 2013 г. (n = 13 875 на брой).

CPA/EE (2 mg/0,035 mg) е предписан в съответствие с показанието (т.е. симптоми на андрогеннизъм) в 40 % от случаите, а в 31 % е предписан не по предназначение (като контрацептив или за нарушение на менструалния цикъл). В 30 % от случаите показанието за предписване е неизвестно.

Общият процент на глобалното спонтанно съобщаване за всички случаи, съобщаващи някакво тромботично/тромбоемболично събитие, е 1,3 на 100 000 женогодини. Прогнозата се основава на изчислената цялостна експозиция на пациентите на 75 417 345 женогодини и на 968 получени доклада за ТС от целия свят.

Възрастта е съобщена за 877 от 968 (90,6 %) от пациентите. В момента на събитието пациентите са на възраст между 13 и 63 години (средно 27 години, медиана 25 години). 88 (9,1 %) доклада за НЛР са за пациенти на възраст под 18 години, 639 (66 %) от пациентите са на възраст между 18 и 35 години и 150 (15,5 %) доклада са за пациенти над 35 години. За 91 (9,4 %) от пациентите не е съобщена възраст.

Тегло и височина са съобщени за 258 (26,7 %) от 968 пациенти. ИТМ за тези пациенти е между 15 и 54 (средно 24, медиана 23), докато ИТМ над 30 kg/m² е документиран в 33 (3,4 %) от тези доклади.

Повечето доклади са от пациенти на възраст между 18 – 35 години (66 %). Това не показва по-високо разпространение в тази възрастова група, а само по-висока честота на съобщаване, тъй като експозицията на пациентите не е представена по възрастови категории.

Съпътстващи лечения

За 879 (90,8 %) от 968 ТЕ случая CPA/EE (2 mg/0,035 mg) е единственото подозирано лекарство. Често CPA/EE (2 mg/0,035 mg) се използва в комбинация с ципротерон 10 mg (CPA 10 mg) в различни дневни дози, за да се увеличат антиандрогенните ефекти. Затова случаи на докладване на ТЕ нежелани реакции, извлечени от световни източници, съдържат и случаи, настъпващи във връзка със CPA/EE (2 mg/0,035 mg) в комбинация със CPA 10 mg (n = 48 [5 %] случая общо). Комбинираното лечение със CPA/EE и CPA 10 mg има различен профил на безопасност, както е отразено в означението върху опаковката на CPA 10 mg.

Освен това едновременно употреба на друг хормонален контрацептив, съобщаван като допълнително подозирано лекарство, е документирана в 21 (2,2 %) от получените случаи на ТЕ; 20 пациенти са получавали едновременно различни КОК и в един случай се съобщава за едновременно употреба на вътрематочно устройство (ВМУ) (вътрематочна система, освобождаваща левоноргестрел).

В допълнение, за 20 (2,1 %) от пациентите са съобщени съвместно подозирани лекарства като циталопрам, талидомид, оланзапин, антинеопластични средства, натализумаб, метилпреднизолон натриев сукцинат, антибиотици или изотретиноин.

Нефатални случаи

892 (92,1 %) от 968 случая съобщават за нефатален ТЕ във връзка с употреба на CPA/EE (2 mg/0,035 mg), 760 от които са потвърдени медицински. Това се превръща в процент на глобално спонтанно съобщаване от 1,2 нефатални ТЕ доклада на 100 000 женогодини със CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Фатални случаи

Като цяло, в 76 (7,9 %) от 968 доклада за НЛР с ТЕ събития се съобщава за фатален изход; 66 от докладите на потребителите са потвърдени с медицински, а 10 с немедицински методи.

Това се превръща в честота на глобално спонтанно съобщаване от 0,10 фатални ТЕ доклада на 100 000 женогодини със CPA/EE (2 mg/0,035 mg). От тези 76 доклада в 67 (88,2 %) случая се съобщава за белодробна емболия, със или без съобщена ДВТ или неопределена тромбоза, в 8 (10,5 %) се съобщава за описани мозъчни събития, а в 1 (1,3 %) – за събития на диспнея, дисеминирана интраваскуларна коагулация и циркулаторно разстройство в контекста на мултиорганна недостатъчност, остра чернодробна недостатъчност, чернодробна кома, костномозъчна недостатъчност, гъбичен сепсис, пневмония и хемофагоцитна хистиоцитоза при пациентка със състояние на злоупотреба с алкохол, остра миелоидна левкемия, полихимиотерапия и антибиотична терапия. Не са налице случаи, в които се съобщава за АТЕ с фатален изход.

Артериални тромбоемболични събития

В общо 52 (5,4 %) от 968 изтеглени случая се съобщава за едно или повече АТЕ във връзка с употреба на CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Това се превръща в честота на съобщаване от 0,07 доклада на НЛР на 100 000 женогодини със CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Прогнозата се основава на изчислената експозиция на пациентите на 75 417 345 женогодини и 52 доклада на артериални емболични и тромботични събития по целия свят.

Не са налице случаи, в които се съобщава за АТС с фатален изход.

Венозни тромбоемболични събития

В общо 789 (81,5 %) от 968 изтеглени случая се съобщава за едно или повече ВТЕ във връзка с употреба на CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Това се превръща в честота на съобщаване от 1,05 доклада на НЛР на 100 000 женогодини със CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Прогнозата се основава на изчислената експозиция на пациентите на 75 417 345 женогодини и 789 доклада на венозни емболични и тромботични събития по целия свят.

Информация, получена след крайния срок 30 януари 2013 г.

В резултат на медийното внимание след започване на процедурата по сезиране, са представени редица доклади. Допълнително към 968 случаи на ТС, представени в основния анализ, ПРУ е предоставил общо 175 случая (всички сериозни, потвърдени с медицински (38,3 %, n = 67 на брой) и с немедицински (61,7 %, n = 108 на брой) методи, в които се съобщава за тромбозни/тромбоемболични събития (ТС) независимо от тяхното естество (артериални, венозни и неопределени) от международни източници, наблюдавани при пациентите от женски пол във връзка с употребата на CPA/EE (2 mg/0,035 mg). От тези 175 случая 15 съобщават за фатален изход (доклади на потребителите за 4 потвърдени с медицински и 11 потвърдени с немедицински методи).

Актуализираният общ брой на случаите до 6 март 2013 г. възлиза на 1143 доклади с ТС.

Общата честота на глобално спонтанно съобщаване за всички случаи, в които се съобщава за някакво ТЕ събитие в точката на блокиране на данни (DLP) 6 март 2013 г., се оценява като 1,5 на 100 000 женогодини, 1,4 доклада за нефатална ТЕ на 100 000 женогодини, както и 0,1 доклада за ТЕ с фатален изход на 100 000 женогодини, свързани с прием на CPA/EE (91 смъртни случая (8 %) от общо 1 143 случая).

В заключение, тромбоемболичните събития са известни нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на естроген-прогестоген-съдържащи препарати. Повишен риск от тромботични/тромбоемболични събития (които могат да бъдат фатални в 1 – 2 % от случаите) е вписан в информационния лист на основното дружество (CCDS) за CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

В допълнение PRAC е препоръчал информация в раздела за циркулаторни разстройства при смяната или възобновяване на терапията. По-специално увеличеният риск от ВТЕ е най-висок през първата година, когато една жена започва прием на CPA/EE (2 mg/0,035 mg) или при възобновяване или смяна на лечението след интервал без прием на таблетки от най-малко един месец.

6. Употреба не по предназначение

Употребата не по предназначение е определена в зависимост от терапевтичните показания за CPA/EE (2 mg/0,035 mg) като формулировките на показанията в КХП се различават в отделните страни на базата на националните отговори на здравните органи на прегледа на продукта, проведен през 2002 г. от Работната група по проследяване на лекарствената безопасност (PhVWP) на ЕМА.

Употреба не по предназначение главно ще се равнява на предписване на CPA/EE (2 mg/0,035 mg) като контрацептив при пациенти без изискване за лечение на акне. Направена е справка с няколко бази данни.

Данните за предписването на IMS имат ограничена стойност, тъй като не включват категория на „контрацепция при липса на акне“. Освен това данните не предоставят системно информация за анамнезата на пациента (напр. анамнеза за акне или симптоми на хиперандрогенизъм) или клинични находки, като лекарите са склонни да попълнят минималната задължителна информация за IMS. Тази липсваща информация ще бъде от съществено значение за оценка на истинските мотиви на лекарите в избора на един продукт пред друг.

Представителни данни на Segedim показват 32 % употреба само при контрацепция, докато данни на Longitudinal показват 3,4 % употреба само при контрацепция; данните за Германия на Pharmalink Panel показват 53 % употреба на контрацептиви, при 75 % от които посочената причина е акне, а при 25 % – други причини.

Трябва да се отбележи, че поликистозен овариален синдром (PCOS), посочен от HCP като показание, отразява използването на CPA/EE за лечение на симптоми, свързани с андрогенизъм на PCOS като акне или хирзутизъм.

IMS Prescriptions Insight Data за Франция (преглед на съотношението полза/риск на ANSM, 5 февруари 2013 г.) предлага лекарства, съдържащи CPA/EE (2 mg/0,035 mg), да се предписват за контрацепция.

Такъв е случаят при 54 от 60 % от предписаните от общопрактикуващите лекари лекарства (т.е. 32,4 % от всички рецепти) и в 75 от 36 % от предписаните лекарства от гинеколози (27,8 % от всички рецепти), което означава, че около 60 % от всички френски рецепти за CPA/EE (2 mg/0,035 mg) се отнасят до противозачатъчни средства и поради това ще бъде употреба не по предназначение, като се вземе предвид показанието само при акне във Франция.

Две големи проучвания върху контрола след пускането на пазара (INAS-OC и INAS-SCORE), които се провеждат в момента, отчитат случайни данни за използването на CPA/EE. Тези проучвания изследват безопасността на комбинираните перорални контрацептивни средства YAZ (3 mg дроспиренон/0,020 mg етинилестрадиол) и Qlaira (диеногест/естрадиол валерат, в режим на низходящо дозиране). Хормонални препарати, съдържащи CPA/EE (2 mg/0,035 mg), са част от рамената за сравнение в тези проучвания.

Тези проучвания дават известна информация относно използването на CPA/EE (2 mg/0,035 mg) като контрацептив.

В проучването INAS-OC 28,1 % от употребата е при контрацепция от общо 1672 потребители на CPA-съдържащи препарати, включени в проучването, което представлява 7,5 % от общата популация на проучването. В настоящото проучване около 60 % от жените, на които е предписан CPA-съдържащ препарат, специално съобщават във въпросника в началото на проучването, че им е предписан CPA/EE-съдържащ продукт (2 mg/0,035 mg) поради акне и/или синдром на поликистозните яйчници (PCOS).

В проучването INAS-SCORE 20,2 % от употребата е при контрацепция от общо 1094 потребители на CPA-съдържащи препарати, което представлява 5,5 % от общата популация на проучването.

Данните от тези две проучвания показват, че дори когато е почти сигурно, че основната причина за консултация е контрацепция, 63 % от предписванията на CPA/EE (2 mg/0,035 mg) могат да бъдат свързани от самите пациенти с акне и/или други хиперандрогенни състояния.

Очевидно е, че при настоящите одобрени показания в ЕС се наблюдава употреба не по предназначение. Според данни на IMS от 2012 г., издадени от 16 европейски страни, процентът на предписване на CPA/EE (2 mg/0,035 mg) при акне варира от 0 до 54 % при медиана от 9 %. PRAC разглежда всички данни по-горе за лекарствените продукти, съдържащи CPA/EE (2 mg/0,035 mg), и препоръчва разяснение на показанието на продуктите.

Заклучения относно безопасността

В заключение PRAC разглежда всички налични към момента данни за безопасността на лекарствените продукти, съдържащи CPA/EE (2 mg/0,035 mg), и препоръча тези продукти да бъдат противопоказани при пациенти с анамнеза за или наследствено предразположение към венозна тромбоза. В допълнение, PRAC подчерта, че тези продукти не трябва да се прилагат в комбинация с други хормонални контрацептиви, както и че необходимостта от продължаване на лечението трябва да бъде оценявано периодично, като се има предвид, че времето за облекчаване на симптомите е най-малко три месеца.

Клинична ефикасност

Лекарствените продукти, съдържащи CPA/EE (2 mg/0,035 mg), имат антиандрогенни ефекти. Ефектите на хирзутизъм и себорея са основно проучени в контекста на лечението на акне и/или синдрома на поликистозни яйчници (PCOS).

При жени с кожни заболявания с андрогенна зависимост ефикасността при умерена и тежка форма на акне със/без себорея и/или хирзутизъм е доказана в повече от 30 спонсирани и неспонсирани изпитвания, включително сравнителни изпитвания, неконтролирани изпитвания и пилотни проучвания. Времето за облекчаване на симптомите е най-малко три месеца и резултатите са по-изразени, с по-дълъг период на лечение.

а. Лечение на хирзутизъм

За лечението само на хирзутизъм (най-вече при пациенти с PCOS) 13 проучвания показват ефикасност в сравнение с други лечения. Наскоро публикувано проучване, сравняващо CPA/EE (2 mg/0,035 mg) и дроспиренон/EE и десогестрел/EE показва, че след 6 месеца тези лекарствени продукти са еднакво ефикасни, но след 12 месеца CPA/EE (2 mg/0,035 mg) показва най-голям антиандрогенен ефект, последван от дроспиренон/EE и десогестрел/EE като най-слаб. Това се очаква с оглед на разликите в антиандрогенни свойства на ципротерон, дроспиренон и дезогестрел. Cyproterone има силна антиандрогенна активност.

В прегледа на Cochrane за лечение на хирзутизъм девет клинични проучвания са подготвени за включване. Само едно проучване оценява ефикасността на CPA/EE (2 mg/0,035 mg) спрямо плацебо. В това проучване е имало значително субективно подобрене в хирзутизма, обективна оценка обаче не е извършена.

В сравнение с други медицински възможности за лечение, не са открити клинични различия в хирзутизма, когато CPA/EE (2 mg/0,035 mg) е сравнен с други лекарства (спиронолактон, финастерид, GnRH аналози, кетоконазол). Единствената разлика в клиничния резултат е значително подобрене на Ferriman Gallwey (FG) резултат след 12 месеца, когато ципротерон ацетат е сравнен с флутамид.

б. Себорея

Себореята основно е оценявана в контекста на акне. Ефектът на CPA/EE (2 mg/0,035 mg) върху симптомите на себорея като мазна кожа и коса започва след 3 – 4 цикъла на лечение и резултатите са по-изразени при по-продължително лечение. Подобно на лечението на акне процентите на подобрене варират в проучванията и зависят от използваните методи за оценка на ефектите.

в. Алоpecia андрoгенетика

Данните за ефикасността на CPA/EE при алоpecia андрoгеника, с изключение на механизма на действие, се ограничават до едно малко проучване (DeCecco L и съавт., 1987), в което са установени някои ограничени благоприятни ефекти.

г. Акне без андрoгенни характеристики

Относно акне без андрoгенни характеристики едно проучване сравнява CPA/EE със системен антибиотик тетрациклин и показва сходна ефикасност (Greenwood R и съавт., 1985). Две проучвания (A18566, 2004, Palombo-Kinne E и съавт., 2009) сравняват CPA/EE (2 mg/0,035 mg) с диеногест-съдържащ комбиниран орален контрацептив и с норгестимат-съдържащ комбиниран орален контрацептив също показват сходна ефикасност.

Две проучвания сравняват CPA/EE (2 mg/0,035 mg) с левоноргестрел/EE (LNG/EE). Резултатите показват, че след шест месеца лечение ефикасността на CPA/EE (2 mg/0,035 mg) е по-висока и статистически значимо по-добра от тази за LNG/EE.

В наскоро проведен преглед чрез Cochrane (Arowojolu, AO. и съавт., 2012), който оценява ефикасността на комбинирани орални контрацептиви при акне, се съобщава, че по отношение на разликите при сравнителна ефективност на контрацептиви данните са твърде ограничени за каквото и да било убедително сравнение. Въз основа на най-добрите налични доказателства обаче авторите заключават, че лечението, провеждано с ципротерон ацетат, повлиява в по-голяма степен акнето от левоноргестрел-съдържащо лечение; че лечение с ципротерон ацетат показва по-добри резултати по отношение на акнето от лечение с дезогестрел, но проучванията дават противоречиви резултати; и накрая, че дроспиренон-съдържащо лечение, изглежда, е по-ефективно от лечението, съдържащо норгестимат или номегестрол ацетат, но по-малко ефективно от лечение с ципротерон ацетат.

д. Контрацептивен ефект

Контрацептивният ефект на CPA/EE (2 mg/0,035 mg) е изследван в няколко проучвания по време на разрешаването за употреба. Общият индекс на Pearl за CPA/EE (2 mg/0,035 mg) в голямо клинично изпитване е 0,12, с горна граница на 95 % доверителен интервал от 0,44. Изчисленията отговарят на изискванията за точност на Ръководството за клинични изследвания на стероидни контрацептиви при жени.²

Таблица 1 Индекс на Pearl, базиран на данни от клинично изпитване за CPA/EE (2 mg/0,35mg) (Проучване 8186, Aydinlik и съавт., 1990)

	Неуспех на метода	Общо
Брой цикли	20,746*	21,196
Брой бременности	0	2
Индекс на Pearl	0	0,1226647
Двустранен 95 % доверителен интервал	0; 0,2311345	0.01485552; 0,4430523

* Изчислява се като разлика между общия брой цикли, n = 21 196, и броя на циклите, n = 450, при които е пропуснато лекарството.

² Ръководство за клинични изследвания на стероидни контрацептиви при жени EMEA/CPMP/EWP/519/98 Рев. 1., (2005)

В допълнение, противозачатъчният ефект на CPA/EE (2 mg/0,035 mg) е изследван в проучване EURAS (проучване под ръководството на Европа). Сравнението на индексите на Pearl в проучване EURAS показва, че индексът на Pearl на CPA/EE (2 mg/0,035 mg) следва да бъде 0,37 (95 % ДИ 0,19 – 0,65), който е сравним с този, получен за одобрени комбинирани контрацептиви (които варират между 0,48 и 0,63).

Заклучения относно ефикасността

PRAC разглежда всички кумулативни данни за ефикасността и безопасността, представени за показанията на акне и себорея, хирзутизъм и алопеция. Също така той отбелязва наличните данни за хормоналния контрацептивен ефект на лекарствените продукти, съдържащи CPA/EE (2 mg/0,035 mg). PRAC счита, че ползите от лекарствените продукти, съдържащи CPA/EE (2 mg/0,035 mg), продължават да надвишават рисковете при лечение на умерена до тежка форма на акне, свързана с андрогенна чувствителност (със или без себорея) и/или хирзутизъм, при жени в репродуктивна възраст. За лечение на акне лекарствените продукти трябва да бъдат използвани само след като локалната терапия или системните антибиотични лечения не са показали ефективност. За заболяването алопеция, с оглед на много ограничените данни за ефикасност, PRAC заключи, че съотношението полза/риск е неблагоприятно и следователно тези лекарствени продукти не трябва да бъдат предписвани при това терапевтично показание.

Мерки за минимизиране на риска

Като част от мерките за минимизиране на риска PRAC прие актуализиране на показанието, като взема предвид всички данни и ясно посочва заболяванията, за които тези продукти са показани.

С оглед на риска от BTE и ATE PRAC счита за необходимо да се гарантира, че цялата съответна информация за безопасната употреба на тези продукти трябва да се прилага в разрешени за употреба продукти и следователно изрази съгласие относно формулировката за всички точки, свързани с риска от BTE/ATE.

PRAC одобри директното съобщение до медицинските специалисти (DHPC), за да се съобщят резултатите от настоящото преразглеждане, да се уведомят медицинските специалисти за актуализираното показание и да се подчертае рискът от тромбоемболични събития.

PRAC изрази съгласие и относно необходимостта от представяне на план за управление на риска, тъй като тези лекарствени продукти нямат план на ЕС за управление на риска на място.

В допълнение, PRAC изиска да бъде предоставен протокол от проучването в при представянето на плана за управление на риска, проучване на лекарствената използваемост за по-добро характеризирание на практиките на предписване на лекарствените продукти по време на типична клинична употреба в представителни групи от предписващите лекари и за оценяване на основните причини за предписване.

Освен това PRAC поиска при представянето на плана за управление на риска да бъде представен протокола от PASS, за да се оцени ефективността на дейностите по минимизиране на риска.

Накрая, Комитетът за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) поиска в рамките на плана за управление на риска да бъдат представени обучителни материали за лекарите, предписващи продукта, относно риска от BTE и ATE, както и за пациентите за осведомяване за симптомите на BTE и ATE. Това е също една от основните точки, препоръчана на PRAC по време на заседанието на експертната група.

Съотношение полза/риск

PRAC заключи, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи ципротерон ацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg), е благоприятно, тъй като ползите продължават да надвишават рисковете при лечение на умерена до тежка форма на акне, свързана с андрогенна чувствителност (със или без себорея) и/или хирзутизъм, при жени в репродуктивна възраст. За лечението на акне лекарствените продукти трябва да бъдат използвани само след като локалната терапия или системните антибиотични лечения не са показали ефективност. В допълнение, PRAC отбелязва, че тези лекарствени продукти имат хормонални контрацептивни ефекти и поради това едновременната им употреба с друг хормонален контрацептив е противопоказана. Освен това PRAC изрази съгласие относно други промени в информацията за продукта, допълнителните дейности по проследяване на лекарствената безопасност и мерките за минимизиране на риска за отстраняване на риска от тромбоемболични събития. За заболяването алоpecia с оглед на цялата налична информация за безопасност, и по-специално по отношение на риска от сериозни тромбоемболични събития, и при много ограничени данни за ефикасност PRAC заключи, че съотношението полза/риск е неблагоприятно и следователно тези лекарствени продукти не трябва да се считат за показани при това терапевтично показание.

Цялостно заключение и условия на разрешенията за употреба

PRAC, след като разгледа въпросите, както са изложени в приложения оценъчен доклад за сезиране, препоръча:

- a. притежателите на разрешението за употреба да спонсират проучване върху безопасността след разрешаване заедно с последващата оценка на резултатите;
- b. притежателите на разрешението за употреба да прилагат мерки за минимизиране на риска;
- c. разрешенията за употреба да бъдат променени.

PRAC счита, че за да се съобщят резултатите от настоящото преразглеждане, е необходимо директно съобщение до медицинските специалисти (DHPC).

PRAC препоръча също ПРУ да представи пълен план за управление на риска (ПУР) в срок от 3 месеца след издаване на решение по тази процедура. За да се опишат по-добре практиките на предписване на лекарствените продукти при типична клинична употреба в представителни групи от лекари, предписващи продуктите, и за да се оценят основните причини за предписване, протоколът от проучването за лекарствената използваемост също трябва да бъде представен като част от ПУР.

PRAC заключи, че съотношението полза/риск на лекарствения(те) продукт(и), съдържащ(и) ципротеронацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg), при лечение на умерена до тежка форма на акне, свързана с андрогенна чувствителност (със или без себорея) и/или хирзутизъм при жени в репродуктивна възраст, остава благоприятно при спазване на ограниченията, предупрежденията, другите промени в информацията за продукта, допълнителните дейности по проследяване на лекарствената безопасност и одобрените допълнителни мерки за минимизиране на риска.

Основания за препоръки на PRAC

Като се има предвид, че

- PRAC разгледа процедурата по член 107и от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, съдържащи ципротерон ацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg).

- PRAC разглежда всички налични данни от клинични проучвания, фармакоепидемиологични проучвания, публикуваната литература, опит след пускането на пазара относно безопасността на лекарствените продукти, съдържащи ципротерон ацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg), както и становища на заинтересованите страни, по-специално по отношение на риска от тромбоемболични събития.
- PRAC потвърди установения риск от тромбоемболия при употребата на лекарствени продукти, съдържащи ципротерон ацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg), и препоръча ясно означение върху опаковката на симптомите на тромбоемболични събития, както и на рисковите фактори за тромбоемболични събития.
- PRAC разглежда също всички кумулативни данни за ефикасността и безопасността, представени за показанията акне и себорея, хирзутизъм и алопеция.
- PRAC отбелязва също наличните данни за хормоналния контрацептивен ефект на лекарствени продукти, съдържащи ципротерон ацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg).
- PRAC счита, че ползите от лекарствените продукти, съдържащи ципротерон ацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg), продължават да превишават рисковете при лечение на умерена до тежка форма на акне, свързана с андрогенна чувствителност (със или без себорея) и/или хирзутизъм при жени в репродуктивна възраст. За лечението на акне лекарствените продукти трябва да бъдат използвани само след като локалната терапия или системните антибиотични лечения не са показали ефективност.
- PRAC счита също, че с оглед на наличните към момента данни за безопасността, с цел поддържане на благоприятно съотношение полза/риск за посочените по-горе показания, лекарствените продукти, съдържащи ципротерон ацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg), трябва да бъдат противопоказани при пациенти с анамнеза или наследствена предразположеност към венозна тромбоза. В допълнение, PRAC подчерта, че тези продукти не трябва да се прилагат в комбинация с други хормонални контрацептиви. PRAC препоръчва също допълнителни промени в информацията за продукта, включително че необходимостта от продължаване на лечението трябва да се оценява периодично, като се има предвид, че времето за облекчаване на симптомите е най-малко 3 месеца.
- PRAC заключи също, че са необходими допълнителни мерки за минимизиране на риска, например информация за пациентите и медицинските специалисти. Обсъдено е и провеждането на проучване за лекарствена използваемост, за да се опишат практиките на предписване на лекарствените продукти при типична клинична употреба в представителни групи на лекарите, предписващи продуктите. Освен това PRAC поиска да бъде проведено проучване върху безопасността след разрешаване (PASS) с цел оценка на ефективността на дейностите за минимизиране на риска.
- За заболяването алопеция, с оглед на цялата налична информация за безопасност, по-специално по отношение на риска от сериозни тромбоемболични събития, и при много ограничени данни за ефикасност, PRAC заключи, в съответствие с член 116 от Директива 2001/83/ЕО, че съотношението полза/риск е неблагоприятно и следователно тези лекарствени продукти не трябва да бъдат показани при това терапевтично показание.

PRAC, в съответствие с член 107и (параграф 3) от Директива 2001/83/ЕО, препоръча с мнозинство, че

- а. притежателите на разрешението за употреба трябва да спонсорира проучване върху безопасността след разрешаване заедно с последващата оценка на резултатите, както и

проучване за лекарствената използваемост (вж. Приложение IV – Условия за разрешенията за употреба);

б. притежателите на разрешението за употреба трябва да прилагат мерки за минимизиране на риска;

в. разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи ципротерон ацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg) (вж. Приложение I), трябва да се променят (в съответствие с промените в информацията за продукта, както е посочено в Приложение III).

Позиция на Координационна група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура – лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh)

Като разгледа препоръката на PRAC от 16 май 2013 г. в съответствие с член 107к, параграфи 1 и 2 от Директива 2001/83/ЕО, CMDh изрази позицията, че е необходима промяна в условията на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи ципротерон ацетат/етинилестрадиол (2 mg/0,035 mg), за които съответните точки в кратката характеристика на продукта и листовката са посочени в Приложение III и при спазване на условията, посочени в Приложение IV.