

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Τον Νοέμβριο του 2021, δημοσιεύθηκε στη βιβλιογραφία μια φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη των Murphy et al¹, η οποία καταδεικνύει ότι η *in utero* έκθεση στην καπροϊκή υδροξυπρογεστερόνη (17-OHPC) ενδέχεται να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στους απογόνους. Επιπλέον, μια μεγάλη πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) που διενεργήθηκε από τους Blackwell et al², και η οποία δημοσιεύθηκε το 2020, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η 17-OHPC δεν έχει κανένα όφελος έναντι του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά την πρόληψη της επανεμφάνισης πρόωρου τοκετού σε μονήρεις κυήσεις.

Στις 5 Μαΐου 2023, η Γαλλία (ANSM) κίνησε διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμάκων που περιέχουν 17-OHPC και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το κατά πόσο οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Η PRAC διατύπωσε σύσταση στις 16 Μαΐου 2024, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από την CMDh, σύμφωνα με το άρθρο 107 στοιχείο ια) της οδηγίας 2001/83/EK.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Η καπροϊκή 17-υδροξυπρογεστερόνη (17-OHPC) είναι μια συνθετική μορφή (εστέρας) της φυσιολογικά παραγόμενης υδροξυπρογεστερόνης. Είναι ένα παράγωγο που προκύπτει με εστεροποίηση με ένα εξανοϊκό (καπροϊκό) οξύ στη θέση C17α.

Η PRAC επανεξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων για τα φάρμακα που περιέχουν 17-OHPC σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε απογόνους που εκτίθενται *in utero* στην 17-OHPC, καθώς και τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας σχετικά με τις ενδείξεις για τις οποίες έχει λάβει έγκριση η ουσία στην ΕΕ. Η PRAC αξιολόγησε τον αντίκτυπό τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω φαρμάκων. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονταν οι απαντήσεις που υποβλήθηκαν εγγράφως από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ), τα δεδομένα που υποβλήθηκαν κατά την επανεξέταση από τους συγγραφείς Murphy et al, (2022), καθώς και οι απόψεις που διατυπώθηκαν από μια ad-hoc ομάδα εμπειρογνομόνων (AHEG).

Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια, η μοναδική σχετική μελέτη η οποία εντοπίστηκε στη βιβλιογραφία και διερευνούσε τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στους απογόνους που εκτέθηκαν *in utero* στην 17-OHPC ήταν εκείνη των Murphy et al (2022). Η μελέτη αυτή είναι μια πολύ μεγάλη μελέτη κοόρτης βάσης δεδομένων που συνδέεται με μητρώο καρκίνου, με μακρά και διαγενεακή παρακολούθηση που υποδεικνύει στατιστικά σημαντικό διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε απογόνους που εκτίθενται *in utero* στην 17-OHPC. Παρά τον μικρό αριθμό περιστατικών και την πιθανότητα υπολειπόμενων μη ελεγχόμενων συγχυτικών παραγόντων, η PRAC έκρινε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε απογόνους που έχουν εκτεθεί *in utero* στην 17-OHPC είναι ένας δυνητικός κίνδυνος.

Παρότι δεν έχουν εντοπιστεί τεκμηριωμένοι μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται ο εν λόγω δυνητικός κίνδυνος, η PRAC έκρινε ότι ο κίνδυνος ήταν πιθανός. Επιπλέον, το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού που συμμετείχε στη μελέτη είχε εκτεθεί κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης.

Παρόλ' αυτά, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε απογόνους που εκτίθενται *in utero* στην 17-OHPC κατά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο. Ως εκ τούτου, ο εν λόγω δυνητικός κίνδυνος

¹ Murphy C.C., Cirillo P.M., Krigbaum N.Y., et al. In utero exposure to 17α-hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring. Am J Obstet Gynecol. 2022; 226; 132.e1-14. doi:10.1016/j.ajog.2021.10.035

² Blackwell S.C., Gyamfi-Bannerman C., Biggio J.R., et al. 17-OHPC to prevent recurrent preterm birth in singleton gestations (PROLONG Study): A multicenter, international, randomized double-blind trial. Am J Perinatol. 2020, 37(2): 127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227

είναι σημαντικός για όλες τις θεραπευτικές ενδείξεις στις οποίες είναι πιθανή η *in utero* έκθεση στην 17-OHPC.

Λόγω των διαφορετικών φαρμακολογικών ιδιοτήτων της 17-OHPC σε σύγκριση με την προγεστερόνη και άλλα προγεσταγόνα, και υπό το πρίσμα των αποτελεσμάτων της μελέτης, ο κίνδυνος δεν μπορεί να παρεκταθεί στην προγεστερόνη.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, η PRAC εξέτασε τα αποτελέσματα των δοκιμών που διεξήγαγαν οι Meis et al, 2003³ και οι Blackwell et al, 2020 (μελέτη PROLONG) καθώς και τα αποτελέσματα των μεταanalύσεων που πραγματοποιήθηκαν στο πλαίσιο των διαθέσιμων δεδομένων αποτελεσματικότητας για τα φάρμακα που περιέχουν 17-OHPS σχετικά με την ένδειξη για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού. Τα αποτελέσματα της μελέτης PROLONG κατέδειξαν έλλειψη αποτελεσματικότητας της 17-OHPC σε γυναίκες με ιστορικό πρόωρου τοκετού (PTB) σε μονήρεις κυήσεις έναντι του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά τη μείωση των πιθανοτήτων πρόωρου τοκετού και νεογνικών επιπλοκών σε γυναίκες με προηγούμενο πρόωρο τοκετό. Σε άλλους υποπληθυσμούς που διατρέχουν κίνδυνο πρόωρου τοκετού, πρόσφατες μεταanalύσεις (Stewart et al, 2021⁴, Care et al, 2022⁵) κατέδειξαν ότι η 17-OHPC δεν είναι αποτελεσματική ανεξάρτητα από τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με πρόωρο τοκετό. Επιπλέον, η PRAC επισήμανε ότι υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε άλλες μαιευτικές και γυναικολογικές ενδείξεις για τις οποίες έχει εγκριθεί η χορήγηση 17-OHPC.

Η PRAC εξέτασε πιθανά μέτρα για την ελαχιστοποίηση του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου σε απογόνους που εκτίθενται *in utero* στην 17-OHPC, αποφεύγοντας την *in utero* έκθεση στην 17-OHPC. Η εν λόγω συζήτηση πραγματοποιήθηκε με γνώμονα τις ακόλουθες εκτιμήσεις: 1) κατά τη διάρκεια της κύησης, έχει καταδειχθεί η μεταφορά μέσω του πλακούντα και η έκθεση του εμβρύου στην 17-OHPC, 2) η 17-OHPC διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα και το φάρμακο ανιχνεύεται τόσο στο αίμα της μητέρας όσο και του εμβρύου για τουλάχιστον 44 ημέρες μετά την τελευταία ένεση, 3) ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της 17-OHPC αναφέρεται ότι ανέρχεται περίπου σε 8 ημέρες στις μη έγκυες γυναίκες και αυξάνεται σε έως και 16 ημέρες (± 6 ημέρες) στις έγκυες γυναίκες. Ως εκ τούτου, η έκθεση *in utero* στην 17-OHPC μπορεί να αποφευχθεί μόνο εφόσον η θεραπεία μπορεί να διακοπεί αρκετά πριν από την κύηση. Δεδομένου ότι η 17-OHPC χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης για τις μαιευτικές ενδείξεις, δεν θεωρήθηκε εφικτή η ελαχιστοποίηση του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου σε απογόνους στις περιπτώσεις των εν λόγω ενδείξεων.

Στην ένδειξη σχετικά με τον «κίνδυνο πρόωρου τοκετού που συνδέεται με την υπερκινητικότητα της μήτρας», η PRAC έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμάκων που περιέχουν 17-OHPC είναι αρνητική, δεδομένου του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου σε απογόνους που εκτέθηκαν *in utero* σε συνδυασμό με τα αποδεικτικά στοιχεία που προέκυψαν από τα πρόσφατα στοιχεία αποτελεσματικότητας που αναλύονται ανωτέρω.

Όσον αφορά τις άλλες μαιευτικές ενδείξεις, δεδομένου του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου σε απογόνους που εκτέθηκαν *in utero*, και ο οποίος μπορεί να ελαχιστοποιηθεί μόνο με την αποφυγή της έκθεσης κατά τη διάρκεια της κύησης, σε συνδυασμό με τον περιορισμένο αριθμό μελετών αποτελεσματικότητας, οι οποίες παρουσιάζουν όλες ανεξαιρέτως μεθοδολογικά ζητήματα για τις ενδείξεις «συνήθης και επικείμενη αποβολή λόγω ανεπάρκειας ωχρού σωματίου», «κίνδυνος αποβολής, επαναλαμβανόμενης αποβολής», και την έλλειψη δεδομένων αποτελεσματικότητας σχετικά με την

³ Meis P.J., Klebanoff M., Thom E., et.al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. N Engl J Med, 2003, 348: 2379-2385

⁴ Stewart L.A., Simmonds M., Duley L., et al. Evaluating progestogens for preventing preterm birth international collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet 2021; 397: 1183 –94

⁵ Care A., Nevitt S.J., Medley N., et al. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis BMJ 2022; 376 :e064547 doi:10.1136/bmj-2021-064547

ένδειξη «προστασία της κύησης σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης», η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν 17-OHPC για τις εν λόγω ενδείξεις είναι αρνητική.

Για την ένδειξη της «ανεπάρκειας ωχρινικής φάσης» και της «στεριότητας λόγω ελαττώματος της ωχρινικής φάσης», η 17-OHPC χρησιμοποιείται στο πλαίσιο θεραπείας εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) για την υποβοήθηση της ωχρινικής φάσης με σκοπό τη διευκόλυνση της εμφύτευσης του (των) εμβρύου(-ων) και τη συνέχιση της κύησης κατά το πρώτο τρίμηνο. Η πρώτη ένεση της 17-OHPC πραγματοποιείται την ημέρα 16 του εμμηνορρυσιακού κύκλου και οι ενέσεις μπορούν να χορηγούνται μία έως δύο φορές την εβδομάδα συνήθως μέχρι τη δωδέκατη εβδομάδα της κύησης. Ως εκ τούτου, ο δυνητικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε απογόνους που έχουν εκτεθεί *in utero* είναι σημαντικός για τις εν λόγω ενδείξεις, καθώς η χορήγηση 17-OHPC μπορεί να αναμένεται κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της κύησης. Η ΑΗΕΓ έκρινε ότι στον συγκεκριμένο πληθυσμό η χορήγηση θα μπορούσε να περιοριστεί στο χρονικό διάστημα έως τη διαπίστωση θετικής δοκιμασίας (τεστ) κύησης. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τον μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής της 17-OHPC και την ανίχνευσή της στην εμβρυϊκή κυκλοφορία έως και 44 ημέρες μετά την τελευταία ένεση, ακόμη και αν διακοπεί η θεραπεία με 17-OHPC κατά τον χρόνο διαπίστωσης θετικής δοκιμασίας κύησης, δεν θα μπορούσε να αποφευχθεί η έκθεση του εμβρύου. Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω καθώς και τον περιορισμένο αριθμό δεδομένων αποτελεσματικότητας, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμάκων που περιέχουν 17-OHPCV για τις ενδείξεις της «ανεπάρκειας ωχρινικής φάσης» και της «στεριότητας λόγω ελαττώματος της ωχρινικής φάσης» είναι αρνητική.

Στις γυναικολογικές ενδείξεις «νεανική και κλιμακτηριακή δυσλειτουργική μητρορραγία», «διαταραχές που συνδέονται με ανεπάρκεια προγεστερόνης (π.χ. δυσμηνόρροια, ακανόνιστη έμμηνος ρύση, προεμμηνορροϊκό σύνδρομο, μαστοδυνία)», «πρωτοπαθής και δευτεροπαθής αμηνόρροια» και «τεχνητοί κύκλοι σε συνδυασμό με οιστρογόνο», η χορήγηση 17-OHPC αποσκοπεί στη μίμηση της ωχρινικής φάσης σε γυναίκες με διαταραχές του κύκλου. Η ένεση 17-OHPC πραγματοποιείται είτε την ημέρα 16 είτε μεταξύ της ημέρας 18 και της ημέρας 20 του εμμηνορροϊκού κύκλου. Η PRAC επισήμανε την άποψη της ΑΗΕΓ ότι οποιαδήποτε έκθεση στην 17-OHPC κατά τη διάρκεια της κύησης, όταν χρησιμοποιείται για τις συγκεκριμένες ενδείξεις, αναμένεται να είναι πολύ χαμηλή, καθώς ανεπιθύμητες κυήσεις είναι απίθανο να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με 17-OHPC. Ωστόσο, όταν χορηγείται για τις ενδείξεις της μητρορραγίας και της δυσμηνόρροιας, οι γυναίκες βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Όσον αφορά τις ενδείξεις της αμηνόρροιας και της πρόκλησης τεχνητού κύκλου, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο κύησης στις εν λόγω γυναίκες, διότι ο σκοπός της θεραπείας είναι είτε η κύηση είτε η αποτελεσματική αποκατάσταση της αμηνόρροιας και, ως εκ τούτου, υπάρχει πιθανότητα κύησης. Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι για τις εν λόγω ενδείξεις υπάρχει πιθανότητα χορήγησης της 17-OHPC κατά τη διάρκεια κυήσεως ή σε στενή χρονική σχέση με αυτή. Πράγματι, υπάρχει πιθανότητα κύησης τις ημέρες μετά τη χορήγηση 17-OHPC κατά το δεύτερο μέρος του κύκλου. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της 17-OHPC και της ανίχνευσής της στην εμβρυϊκή κυκλοφορία έως και 44 ημέρες μετά την τελευταία ένεση, η έκθεση του εμβρύου μπορεί να διαρκέσει τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη χορήγηση της 17-OHPC έως ότου το φάρμακο εξαλειφθεί πλήρως. Η PRAC εξέτασε επίσης τη δυνατότητα αποφυγής κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Καθώς η 17-OHPC είναι ορμονική θεραπεία, δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ορμονική αντισύλληψη, καθώς ο συνδυασμός δύο ορμονικών θεραπειών δεν συνιστάται είτε λόγω της συσσώρευσης μεταβολικών/αγγειακών κινδύνων είτε λόγω του κινδύνου αλληλεπίδρασης των φαρμάκων. Στις εναλλακτικές επιλογές περιλαμβάνεται η χρήση μηχανικών μεθόδων αντισύλληψης, όπως οι ενδομήτριες συσκευές χαλκού (Cu IUD). Ωστόσο, οι ενδομήτριες συσκευές χαλκού επίσης δεν είναι κατάλληλες για γυναίκες με μητρορραγία ή δυσμηνόρροια καθώς ενισχύουν τα συμπτώματα αυτά. Μια πρόσθετη μέθοδος φραγμού, όπως τα προφυλακτικά, είναι μια λιγότερο αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης (85% έναντι 99% για τις ενδομήτριες συσκευές χαλκού) και, ακόμα και εάν συμπληρωθεί με τακτικές δοκιμασίες κύησης, τα μέτρα αυτά δεν θα απέτρεπαν την έκθεση στην 17-OHPC λόγω του μεγάλου

χρόνου ημίσειας ζωής της. Ως εκ τούτου, τα μέτρα αυτά δεν θεωρήθηκαν επαρκή για την πρόληψη της έκθεσης *in utero* στην 17-OHPC. Λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία αυτά και δεδομένης της έλλειψης στοιχείων αποτελεσματικότητας, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμάκων που περιέχουν 17-OHPC στις ενδείξεις «νεανική και κλιμακτηριακή δυσλειτουργική μητρορραγία» και «διαταραχές που συνδέονται με ανεπάρκεια προγεστερόνης (π.χ. δυσμηνόρροια, ακανόνιστη έμμηνος ρύση, προεμμηνορροϊκό σύνδρομο, μαστοδυνία)», «πρωτοπαθής και δευτεροπαθής αμηνόρροια» και «τεχνητοί κύκλοι σε συνδυασμό με οιστρογόνο» είναι αρνητική.

Συνολικά, η PRAC δεν μπόρεσε να εντοπίσει μέτρα που θα μπορούσαν να αποτρέψουν αποτελεσματικά την έκθεση *in utero* στην 17-OHPC σε οποιαδήποτε από τις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμάκων που περιέχουν 17-OHPC δεν είναι πλέον θετική για καμία ένδειξη. Ως εκ τούτου, η PRAC εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των φαρμάκων που περιέχουν 17-OHPC.

Για να αρθεί η αναστολή των αδειών κυκλοφορίας, οι ΚΑΚ πρέπει να υποβάλουν στοιχεία που να αποδεικνύουν τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου σε συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC εξέτασε τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φάρμακα που περιέχουν καπροϊκή υδροξυπρογεστερόνη.
- Η PRAC επανεξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων για τα φάρμακα που περιέχουν καπροϊκή υδροξυπρογεστερόνη σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στους απογόνους που εκτίθενται σε καπροϊκή υδροξυπρογεστερόνη *in utero*, καθώς και τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας, και αξιολόγησε την επίδρασή τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω προϊόντων. Στα δεδομένα αυτά περιλαμβάνονταν οι απαντήσεις που υποβλήθηκαν εγγράφως από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας, τα αποτελέσματα της φαρμακοεπιδημιολογικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε από τους Murphy et al, (2022), τα δεδομένα που υποβλήθηκαν κατά την επανεξέταση από τους συντάκτες της, καθώς και οι απόψεις που εκφράστηκαν από μια ad-hoc ομάδα εμπειρογνομόνων.
- Η PRAC έκρινε ότι τα αποτελέσματα της εν λόγω φαρμακοεπιδημιολογικής μελέτης υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου για τους απογόνους που εκτίθενται στην καπροϊκή υδροξυπρογεστερόνη *in utero*. Αυτός ο πιθανός κίνδυνος είναι σημαντικός για όλες τις θεραπευτικές ενδείξεις κατά τις οποίες είναι πιθανή η έκθεση *in utero* στην καπροϊκή υδροξυπρογεστερόνη. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος αυτός είναι πιθανός, αλλά δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί λόγω περιορισμών που παρουσιάζει η μελέτη.
- Η PRAC εξέτασε τη δυνατότητα εφαρμογής μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, αλλά δεν μπόρεσε να εντοπίσει μέτρα που θα μπορούσαν να αποτρέψουν αποτελεσματικά την έκθεση *in utero* στην καπροϊκή υδροξυπρογεστερόνη.
- Επιπλέον, η PRAC εξέτασε τα αποτελέσματα της μελέτης PROLONG και των μετααναλύσεων στο πλαίσιο των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων που περιέχουν καπροϊκή υδροξυπρογεστερόνη για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν καταδείκνυαν καμία αποτελεσματικότητα. Επιπλέον, η PRAC επεσήμανε ότι υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε άλλες μαιευτικές και γυναικολογικές ενδείξεις για τις οποίες έχει λάβει έγκριση η καπροϊκή υδροξυπρογεστερόνη.

Ως εκ τούτου, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμάκων που περιέχουν καπροϊκή υδροξυπρογεστερόνη δεν είναι πλέον θετική για όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η επιτροπή εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των φαρμάκων που περιέχουν καπροϊκή υδροξυπρογεστερόνη.

Ο όρος που επιβάλλεται για την άρση της αναστολής της (των) άδειας (-ων) κυκλοφορίας καθορίζεται (-ονται) στο παράρτημα III ως εξής: ο (οι) ΚΑΚ παρέχει (-ουν) στοιχεία που αποδεικνύουν τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου σε συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.

Η θέση της CMDh

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Γενικό συμπέρασμα

Κατά συνέπεια, η CMDh θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμάκων που περιέχουν καπροϊκή υδροξυπρογεστερόνη δεν είναι θετική.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η CMDh συνιστά την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για τα φάρμακα που περιέχουν καπροϊκή υδροξυπρογεστερόνη.

Για την άρση της αναστολής των φαρμάκων που περιέχουν καπροϊκή υδροξυπρογεστερόνη, ο (οι) ΚΑΚ πρέπει να παράσχει(-ουν) δεδομένα που να καταδεικνύουν θετική σχέση οφέλους-κινδύνου σε συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.