

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η κυπροτερόνη είναι συνθετικό παράγωγο της προγεστερόνης με αντιανδρογονικές ιδιότητες.

Ως μονοθεραπεία, η οξική κυπροτερόνη διατίθεται σε δόσεις των 10, 50 και 100 mg για χορήγηση από του στόματος και 300 mg/3 ml σε μορφή μακράς διάρκειας δράσης (depot).

Οι εγκεκριμένες ενδείξεις για τα προϊόντα που περιέχουν κυπροτερόνη διαφέρουν ανάλογα με την περιεκτικότητα καθώς και μεταξύ των χωρών όπου τα προϊόντα αυτά έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας. Τα προϊόντα κυπροτερόνης σε περιεκτικότητα 10 mg και 50 mg έχουν εγκριθεί κυρίως για σημεία αρρενοποίησης στις γυναίκες, ενώ τα σκευάσματα σε δόσεις των 50 mg, 100 mg και 300 mg/3 ml έχουν εγκριθεί για τη μείωση της ορμής σε σεξουαλικές αποκλίσεις στους άνδρες και το καρκίνωμα του προστάτη.

Η κυπροτερόνη έχει λάβει επίσης άδεια κυκλοφορίας σε χαμηλή δόση (1-2 mg) σε συνδυασμό με αιθινυλοιστραδιόλη (35 mcg) ή βαλεριανική οιστραδιόλη (1-2 mg). Τα προϊόντα αυτά ενδείκνυνται για μέτρια έως σοβαρή ακμή που σχετίζεται με ευαισθησία στα ανδρογόνα (οξική κυπροτερόνη 2 mg/αιθινυλοιστραδιόλη 35 mcg), ορμονική αντισύλληψη (οξική κυπροτερόνη 1-2 mg/βαλεριανική οιστραδιόλη 1-2 mg) και για θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (οξική κυπροτερόνη 1 mg/βαλεριανική οιστραδιόλη 2 mg).

Το μηνιγγίωμα είναι ένας σπάνιος όγκος του εγκεφάλου που προέρχεται από τις μήνιγγες και είναι στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων καλοήθης. Τα μηνιγγιώματα είναι ενδοκρανιακά (90 %) ή ενδονωτιαία (10 %). Η συχνότητα εμφάνισης των μηνιγγιωμάτων αυξάνεται με την ηλικία, με διάμεση ηλικία διάγνωσης τα 65 έτη. Ο ετήσιος προτυπωμένος κατά ηλικία δείκτης επίπτωσης στην Ευρώπη κυμαίνεται από 3,71 έως 6,85 ανά 100 000 άτομα στις γυναίκες και από 1,8 έως 3,01 στους άνδρες (Σουηδικό εθνικό μητρώο καρκίνου), δηλαδή η αναλογία γυναικών προς άνδρες είναι 2:1. Αν και τα περισσότερα μηνιγγιώματα αναπτύσσονται με αργούς ρυθμούς σε διάστημα πολλών ετών χωρίς συμπτώματα στο 75 % των ασθενών, η εντόπισή τους εντός του κρανίου μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση συμπτωμάτων λόγω συμπίεσης των παρακείμενων ιστών.

Η συσχέτιση της υψηλής δόσης (50 mg/ημέρα) οξικής κυπροτερόνης (CPA) με το μηνιγγίωμα περιγράφηκε για πρώτη φορά σε σειρά περιστατικών που δημοσιεύτηκαν από τους Froelich et al. το 2008¹ και αφορούσαν 9 γυναίκες ασθενείς με μηνιγγίωμα οι οποίες έλαβαν θεραπεία με CPA σε δόση 50 mg/ημέρα για διάστημα από 10 έως 20 έτη. Επιπλέον, βάσει πληροφοριών από το σύστημα αυθόρμητων αναφορών, διατυπώθηκε η υπόθεση αυξημένου κινδύνου μηνιγγιώματος σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με δόσεις 25 mg την ημέρα και άνω. Η πρώην Ομάδα Εργασίας για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση της CHMP (PhVWP) αξιολόγησε αυτά τα δεδομένα το 2009 και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση CPA σε δόσεις 25 mg και άνω για μεγάλο χρονικό διάστημα (έτη) θα μπορούσε, δυνητικά τουλάχιστον, να σχετίζεται αιτιολογικά με την εμφάνιση (πολλαπλών) μηνιγγιωμάτων, ενώ σε ό,τι αφορά τις δοσολογικές μορφές έως 2 mg τα στοιχεία για μια τέτοια συσχέτιση είναι σημαντικά λιγότερα. Η συσχέτιση αυτή περιλαμβάνεται στις πληροφορίες προϊόντος (PI) για σκευάσματα CPA 10, 25, 100 mg και άνω (παράγραφοι 4.3, 4.4, 4.8 της ΠΧΠ). [[πρακτικά συνεδρίασης PhVWP Νοεμβρίου 2009](#)]

Πρόσφατα, διενεργήθηκε από τους Weill et al μια γαλλική φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη με σκοπό να εκτιμηθεί ο αριθμός περιστατικών μηνιγγιώματος στην Γαλλία τα οποία αποδίδονται στην παρατεταμένη έκθεση γυναικών σε CPA 50 και 100 mg μεταξύ του 2007 και του 2015², σύμφωνα με το εθνικό ταμείο

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

ασφάλισης υγείας της Γαλλίας (CNAM). Ο γαλλικός οργανισμός φαρμάκων ANSM προέβη σε περαιτέρω εξέταση, αξιολογώντας περιστατικά μηνιγγιώματος στη Γαλλία στα οποία αναφέρθηκε η χρήση CPA.

Στις 2 Ιουλίου 2019, ο ANSM κίνησε τη διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν κυπροτερόνη και να εκδώσει σύσταση για το κατά πόσον οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

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

Στο διάστημα που μεσολάβησε από την προηγούμενη αξιολόγηση της PhVWP, ο κίνδυνος μηνιγγιώματος με τη χρήση CPA έχει αναγνωριστεί και αντικατοπτρίζεται στις πληροφορίες προϊόντος της CPA. Τα δεδομένα που προέκυψαν μετά την προηγούμενη αξιολόγηση επιβεβαιώνουν το συμπέρασμα ότι η εμφάνιση (πολλαπλών) μηνιγγιωμάτων έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με μεγαλύτερης διάρκειας χρήση (έτη) οξικής κυπροτερόνης σε δόσεις 25 mg/ημέρα και άνω. Σύμφωνα με τα δεδομένα, ο απόλυτος κίνδυνος μηνιγγιωμάτων που συνδέεται με τη χρήση CPA παραμένει χαμηλός.

Στα στοιχεία αυτά η μελέτη του Weill προσθέτει τη διαπίστωση ότι ο κίνδυνος μηνιγγιώματος στις γυναίκες αυξάνεται με υψηλότερες αθροιστικές δόσεις προϊόντων που περιέχουν μόνο CPA (πίνακας 1).

Πίνακας 1 Συχνότητα εμφάνισης, σχετικός κίνδυνος [RR] και προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου [HRa] για μηνιγγίωμα ανά έκθεση στην οξική κυπροτερόνη – μελέτη Weill et al (2019).

	Ανθρωποέτη	Περιστατικά	Συχνότητα εμφάνισης ανά 100 000 ανθρ/έτη	RR [95 %CI]	HRa [95 %CI] ^(α)
Χαμηλή έκθεση (< 3 g)	439,949	20	4.5	Αναφ.	Αναφ.
Έκθεση (>= 3 g)	289,544	69	23.8	5.2 [3.2–8.6]	6.6 [4.0–11.1]
Ανά αθροιστική δόση					
[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 και άνω	11,615	15	129.1	28.4 [14.5–55.5]	21.7 [10.8–43.5]

^α Προσαρμογή ως προς την ηλικία ως χρονοεξαρτώμενη μεταβλητή και τη λήψη οιστρογόνων κατά την ένταξη στη μελέτη

Ο προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου [aHR] 6,6 (95 % CI: 4,0-11,1) είναι συγκρίσιμος με τα αποτελέσματα των 2 προηγούμενων μελετών παρατήρησης των Gil et al, (προσαρμοσμένος λόγος ηλικικών επίπτωσης [aIRR] 11,4 (95 % CI 4,3-30,8)) και των Cea-Soriano et al. (προσαρμοσμένος λόγος πιθανοτήτων [aOR] 6,30, CI: 1,37–28,94). Η μελέτη των Weill et al είναι η πρώτη μελέτη με επαρκή στατιστική ισχύ για τη στρωματοποίηση της έκθεσης βάσει αθροιστικής δόσης. Η στρωματοποιημένη ανάλυση έδειξε μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου για αθροιστικές δόσεις CPA > 60 g, οι οποίες αντιστοιχούν σε 5ετή θεραπεία με CPA 50 mg/ημέρα επί 20 ημέρες τον μήνα. Ωστόσο, οι κίνδυνοι ήταν επίσης αυξημένοι μετά από αθροιστικές δόσεις CPA μεταξύ 12 και 36 g, καθώς και μετά από αθροιστικές δόσεις μεταξύ 36 και 60 g. Δεδομένου ότι οι συγγραφείς προέβησαν σε

στρωματοποίηση μόνο ως προς τις αθροιστικές δόσεις και όχι ως προς τη διάρκεια θεραπείας, δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την περίοδο έκθεσης μετά την οποία μπορεί να αναπτυχθεί μηνιγγίωμα.

Η ανάλυση των περιστατικών μετά την κυκλοφορία στην αγορά επιβεβαιώνει ότι στην πλειονότητα των αναφερθέντων περιστατικών η κυπροτερόνη είχε χρησιμοποιηθεί για περισσότερα από 5 έτη σε ημερήσιες δόσεις 50 mg και άνω. Εντούτοις, σε ορισμένα περιστατικά διαπιστώθηκε ότι η έκθεση ήταν σχετικά σύντομη (n=47), μάλιστα σε 4 εξ αυτών, τα οποία ήταν τεκμηριωμένα σε ικανοποιητικό βαθμό, ήταν δυνατόν να αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ της βραχυχρόνιας χρήσης υψηλών ημερήσιων δόσεων κυπροτερόνης και της ανάπτυξης μηνιγγιώματος.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η PRAC έκρινε ότι τα ευρήματα αυτά (υψηλότερος κίνδυνος με τις μεγαλύτερες αθροιστικές δόσεις, ο οποίος δεν σχετίζεται μόνο με τη μακροχρόνια χρήση) θα πρέπει να αποτυπωθούν στις πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν κυπροτερόνη. Η θεραπεία με υψηλές δόσεις κυπροτερόνης θα πρέπει να περιορίζεται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, ενώ στην περίπτωση προϊόντων που έχουν εγκριθεί για σοβαρά σημεία αρρενοποίησης στις γυναίκες, η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μόνο ελλείψει άλλων διαθέσιμων ή αποτελεσματικών θεραπευτικών επιλογών.

Τα προϊόντα που περιέχουν κυπροτερόνη έχουν επίσης λάβει άδεια κυκλοφορίας σε υψηλές δόσεις (50 mg, 100 mg και 300 mg/3 ml) για τη μείωση των σεξουαλικών αποκλίσεων σε ενήλικους άνδρες. Με δεδομένη τη σοβαρότητα αυτής της κατάστασης, την ανάγκη για κατάλληλη θεραπεία και το γεγονός ότι τα μηνιγγιώματα είναι συνήθως καλοήθη και έχουν χαμηλή συχνότητα εμφάνισης, η σχέση οφέλους-κινδύνου για τη συγκεκριμένη ένδειξη παραμένει ευνοϊκή, εφόσον άλλες παρεμβάσεις κρίνονται ακατάλληλες.

Όσον αφορά την ένδειξη για το καρκίνωμα του προστάτη, η θνησιμότητα είναι υψηλή και η CPA εμποδίζει την εξέλιξη της νόσου. Κατά συνέπεια, τα οφέλη της CPA στο πλαίσιο της αντιανδρογονικής θεραπείας σε ασθενείς με ανεγχείρητο καρκίνο του προστάτη εξακολουθούν να υπερτερούν του κινδύνου μηνιγγιωμάτων και η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει ευνοϊκή για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Δεν εντοπίστηκαν στοιχεία στην επιστημονική βιβλιογραφία από τα οποία να προκύπτει ότι η χρήση προϊόντων συνδυασμού με κυπροτερόνη χαμηλής δόσης συνδέεται ειδικά με το μηνιγγίωμα. Ούτε από την ανάλυση των αυθόρμητα αναφερόμενων περιστατικών αποδεικνύεται η ύπαρξη αιτιώδους σχέσης. Βάσει του κινδύνου που παρατηρήθηκε στις γυναίκες που έλαβαν CPA 50 mg και 100 mg, για τα προϊόντα συνδυασμού με CPA χαμηλής δόσης εκτιμάται ότι τα προϊόντα που περιέχουν 2 mg κυπροτερόνης θα έπρεπε θεωρητικά να χρησιμοποιηθούν για περισσότερα από 20 έτη έως ότου επέλθει το υποθετικό όριο αθροιστικής δόσης CPA 12 g (23,8 έτη για μηνιαία έκθεση σε CPA 42 mg), ενώ με τα προϊόντα που περιέχουν 1 mg κυπροτερόνης θα χρειαζόταν το διπλάσιο χρονικό διάστημα. Δεδομένων των ενδείξεων για τα συγκεκριμένα προϊόντα, είναι απίθανη η μακροχρόνια χρήση για πολλές δεκαετίες.

Παρόλο που δεν περιγράφηκε αυξημένος κίνδυνος ειδικά σε σχέση με τη χρήση προϊόντων συνδυασμού με κυπροτερόνη χαμηλής δόσης, επισημαίνεται ότι υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες οι ασθενείς ενδέχεται να εκτεθούν τόσο σε προϊόντα υψηλής όσο και σε προϊόντα χαμηλής δόσης. Καθώς ο κίνδυνος αυξάνεται όσο αυξάνεται η αθροιστική δόση, οι πληροφορίες των προϊόντων συνδυασμού χαμηλής δόσης θα πρέπει να αποτυπώνουν τις υφιστάμενες γνώσεις σχετικά το συγκεκριμένο ζήτημα και η χρήση των προϊόντων αυτών θα πρέπει να αντενδείκνυται σε ασθενείς με μηνιγγίωμα ή ιστορικό μηνιγγιώματος.

Βάσει των ευρημάτων της μελέτης Weill σύμφωνα με τα οποία, στο 30 % των περιστατικών μηνιγγιώματος στη Γαλλία οι ασθενείς συνέχιζαν ή είχαν ξεκινήσει ξανά αγωγή με CPA μετά από θεραπεία για μηνιγγίωμα, θα πρέπει να υπενθυμιστεί στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας η ισχύουσα αντένδειξη και να ενημερωθούν σχετικά με τους νέους περιορισμούς στη χρήση της

κυπροτερόνης μέσω άμεσης ανακοίνωσης (DHPC) την οποία θα αποστείλουν από κοινού οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας σε κάθε κράτος μέλος.

Η PRAC εξέτασε την ανάγκη διεξαγωγής επιπλέον μελετών για τον κίνδυνο μηνιγγιώματος σε σχέση με τη χρήση κυπροτερόνης. Δεδομένου του χαμηλού απόλυτου κινδύνου μηνιγγιωμάτων με τη χρήση υψηλών δόσεων προϊόντων που περιέχουν μόνο CPA, δεν αναμένεται ότι μια πρόσθετη μελέτη παρατήρησης θα συγκεντρώσει σημαντικές νέες πληροφορίες οι οποίες θα χαρακτήριζαν περαιτέρω τον κίνδυνο μηνιγγιωμάτων εντός ενός αποδεκτού χρονικού πλαισίου. Εντούτοις, η PRAC έκρινε ότι απαιτούνται επιπλέον δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης προκειμένου να αξιολογηθεί το κατά πόσον οι ιατροί είναι ενήμεροι και εξοικειωμένοι με τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην ΠΧΠ και στην άμεση ανακοίνωση σχετικά με τον κίνδυνο μηνιγγιώματος. Για τον λόγο αυτό, εισηγήθηκε ότι οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας θα πρέπει να διεξαγάγουν κοινή συγχρονική μελέτη παρατήρησης για την αξιολόγηση της ενημέρωσης και των γνώσεων των επαγγελματιών του τομέα της υγείας σχετικά με τον συγκεκριμένο κίνδυνο.

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Εκτιμώντας ότι:

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα προϊόντα που περιέχουν κυπροτερόνη.
- Η PRAC εξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο μηνιγγιώματος που συνδέεται με την κυπροτερόνη και, ιδίως, τις επιδημιολογικές μελέτες, περιλαμβανομένης της μελέτης του εθνικού ταμείου ασφάλισης υγείας της Γαλλίας (CNAM), τις αναφορές περιστατικών μετά την κυκλοφορία στην αγορά και τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας.
- Βάσει των δεδομένων, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, αν και ο απόλυτος κίνδυνος μηνιγγιώματος που συνδέεται με τη χρήση κυπροτερόνης παραμένει χαμηλός, ο κίνδυνος αυξάνεται όσο αυξάνονται οι αθροιστικές δόσεις κυπροτερόνης. Η PRAC επισήμανε ότι, παρόλο που τα περισσότερα περιστατικά προέκυψαν μετά από παρατεταμένη έκθεση σε υψηλές δόσεις κυπροτερόνης, εντοπίστηκαν περιστατικά μηνιγγιώματος και μετά από βραχυχρόνια έκθεση σε υψηλές δόσεις.
- Ως εκ τούτου, η PRAC εισηγήθηκε ότι, σε όλες τις ενδείξεις εκτός από το καρκίνωμα του προστάτη, θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία με κυπροτερόνη μόνο όταν δεν διατίθενται ή όταν θεωρούνται ακατάλληλες οι εναλλακτικές θεραπείες και ότι θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση.
- Η PRAC επισήμανε επίσης ότι, αν και από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν προκύπτει αυξημένος κίνδυνος μηνιγγιώματος σε σχέση με προϊόντα συνδυασμού χαμηλής δόσης τα οποία περιέχουν κυπροτερόνη σε ποσότητα 2 mg ή μικρότερη, τα προϊόντα αυτά συχνά χρησιμοποιούνται μετά από ή ταυτοχρόνως με θεραπεία με προϊόντα κυπροτερόνης υψηλότερης δόσης. Δεδομένου ότι ο κίνδυνος αυξάνεται όσο αυξάνονται οι αθροιστικές δόσεις κυπροτερόνης, η επιτροπή εισηγήθηκε ότι η χρήση των προϊόντων συνδυασμού χαμηλής δόσης θα πρέπει να αντενδείκνυται σε ασθενείς με μηνιγγίωμα ή ιστορικό μηνιγγιώματος.
- Η επιτροπή εισηγήθηκε επίσης άλλες επικαιροποιήσεις των πληροφοριών των προϊόντων που περιέχουν κυπροτερόνη, ώστε να αποτυπώνουν τις υφιστάμενες γνώσεις σχετικά με τον κίνδυνο μηνιγγιώματος.

- Η επιτροπή εισηγήθηκε ότι οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας θα πρέπει να διεξαγάγουν κοινή συγχρονική μελέτη παρατήρησης για την αξιολόγηση της ενημέρωσης και των γνώσεων των επαγγελματιών του τομέα της υγείας σχετικά με τον συγκεκριμένο κίνδυνο.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν κυπροτερόνη παραμένει ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη των αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος που περιγράφονται παραπάνω.

Στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας θα αποσταλεί άμεση ανακοίνωση η οποία θα τους ενημερώνει σχετικά με τις επικαιροποιημένες συστάσεις.

Η επιτροπή, κατά συνέπεια, εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα προϊόντα που περιέχουν κυπροτερόνη.

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.

Η CMDh συμφώνησε επίσης με το περιεχόμενο της άμεσης ανακοίνωσης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας όπως προτάθηκε από την PRAC και ενέκρινε μια τροποποιημένη έκδοση του σχεδίου της ανακοίνωσης, στην οποία διευκρινίζεται ότι η απαίτηση αποστολής της αφορά αποκλειστικά τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας για προϊόντα που περιέχουν μόνο κυπροτερόνη.

Γενικό συμπέρασμα

Η CMDh, κατά συνέπεια, κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν κυπροτερόνη παραμένει ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη των αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος που περιγράφονται παραπάνω.

Συνεπώς, η CMDh εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κυπροτερόνη.