

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των  
αδειών κυκλοφορίας υπό όρους**

## **Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας υπό όρους**

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), έχοντας λάβει υπόψη τις συστάσεις της Συμβουλευτικής Επιτροπής για την Εκτίμηση της Επικινδυνότητας στο πλαίσιο της Φαρμακοεπαγρύπνησης (PRAC) που διατυπώθηκαν στις 16 Μαΐου 2013 σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg), συμφωνεί με τις εν λόγω συστάσεις, όπως αναφέρονται ακολούθως:

### **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg)**

Τον Ιανουάριο του 2013, ο Οργανισμός Φαρμάκων της Γαλλίας (ANSM) αποφάσισε να αναστείλει εντός τριών μηνών την κυκλοφορία των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (CPA/EE) (2 mg/0,035 mg) στη Γαλλία. Η ANSM έκρινε ότι ο κίνδυνος φλεβικής και αρτηριακής θρομβοεμβολής υπερτερεί του οφέλους στη θεραπεία της ακμής.

Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω, στις 4 Φεβρουαρίου 2013 η Γαλλία ζήτησε από την PRAC δυνάμει του άρθρου 107 της οδηγίας 2001/83/EK<sup>1</sup> να αξιολογήσει τις προαναφερθείσες ανησυχίες σχετικά με τη θρομβοεμβολή και τον αντίκτυπό της στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg), να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με τα απαραίτητα μέτρα για τη διασφάλιση της αποτελεσματικής και ασφαλούς χρήσης, καθώς επίσης και να αποφανθεί ως προς το εάν η άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να αποσυρθεί.

Η οξική κυπροτερόνη επιφέρει αντιανδρογόνο δράση αναστέλλοντας τους υποδοχείς ανδρογόνων. Επίσης, μειώνει τη σύνθεση ανδρογόνων με αρνητική ανάδραση στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών.

Το προϊόν έλαβε αρχικά έγκριση το 1985 στη Γερμανία και, ακολούθως, στις υπόλοιπες χώρες της ΕΕ. Η διατύπωση της ένδειξης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg) ποικίλει στα κράτη μέλη της ΕΕ. Γενικά, τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg) είναι εγκεκριμένα για τη θεραπεία ανδρογονικών συμπτωμάτων σε γυναίκες, όπως έντονη ακμή, σημηγματόρροια και ήπιας μορφής υπερτρίχωση. Σε ορισμένα κράτη μέλη τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα έχουν λάβει έγκριση και για την ανδρογεννητική αλωπεκία.

Ο συνδυασμός οξικής κυπροτερόνης/αιθινυλοιστραδιόλης (2 mg/0,035 mg) δρα ταυτόχρονα ως ορμονικό αντισυλληπτικό.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg) είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΘΕ). Τον Ιούλιο του 2002, η ομάδα εργασίας για τη φαρμακοεπαγρύπνηση συζήτησε τους αυξημένους κινδύνους φλεβικής και αρτηριακής θρομβοεμβολής και απεφάνθη ότι λαμβάνοντας υπόψη τα θρομβοεμβολικά επεισόδια η χρήση της οξικής κυπροτερόνης/αιθινυλοιστραδιόλης (2 mg/0,035 mg) πρέπει να περιοριστεί. Η διατύπωση που συμφωνήθηκε από την ομάδα εργασίας για τη φαρμακοεπαγρύπνηση προστέθηκε μόνο σε 11 κράτη μέλη.

<sup>1</sup> Έκθεση αξιολόγησης της Γαλλίας που δημοσιεύθηκε τον Φεβρουάριο του 2013, με τίτλο «Συλλογιστική για την εκκίνηση της διαδικασίας δυνάμει του άρθρου 107 της οδηγίας 2001/83/EK σχετικά με την κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg)» που παρουσιάστηκε από την ANSM, Γαλλία

Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια αποτελούν ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται συχνά στις φλέβες των ποδιών (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση). Εάν δεν διαγνωσθεί και δεν χορηγηθεί θεραπεία, ή εάν η θρόμβωση δεν προκαλέσει σαφή συμπτώματα, ο θρόμβος μπορεί να μετακινηθεί προς τα επάνω, στον πνεύμονα (πνευμονική εμβολή) ή στον εγκέφαλο (εγκεφαλική εμβολή). Η λανθασμένη διάγνωση αποτελεί ένα ρεαλιστικό ενδεχόμενο καθώς τα ΘΕ παρουσιάζουν διάχυτα συμπτώματα, κάτι το οποίο θεωρείται σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια για πληθυσμούς υγιών νεαρών γυναικών. Συνολικά, η φλεβική θρομβοεμβολή μπορεί να αποβεί μοιραία στο 1-2% των συμβαμάτων.

Στους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για τη φλεβική θρομβοεμβολή περιλαμβάνονται το ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής, η εγκυμοσύνη, κάποιος τραυματισμός, μια χειρουργική επέμβαση, η ακινησία (π.χ. μετά από χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια πολύωρων πτήσεων), η παχυσαρκία και το κάπνισμα (ήτοι όλα τα χαρακτηριστικά των προθρομβωτικών καταστάσεων). Επίσης, υπάρχουν ορισμένες κληρονομικές θρομβοφιλικές βλάβες που αυξάνουν τον κίνδυνο. Ως εκ τούτου, στις πληροφορίες των χαρακτηριστικών του προϊόντος συνιστάται να επισημαίνεται η ανάγκη ελέγχου του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού φλεβικής θρομβοεμβολής πριν από τη συνταγογράφηση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη (ΕΕ) (π.χ. συνδυασμένα αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα).

Έχει αποδειχθεί ότι ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους λήψης ορμονικών αντισυλληπτικών από τη γυναίκα ή κατά την επανεκκίνηση της λήψης τους μετά από περίοδο διακοπής διάρκειας τουλάχιστον ενός μήνα ((Dinger *et al.*, 2007). Μετά από τον υψηλότερο κίνδυνο που παρατηρείται αρχικά (το πρώτο έτος), ο κίνδυνος μειώνεται σε σταθερά χαμηλότερο επίπεδο.

Σε ό,τι αφορά τη θεραπεία της ακμής, οι τοπικές θεραπείες εφαρμόζονται για την ήπια έως μέτρια ακμή χωρίς να συνυπάρχει υπερπαραγωγή ανδρογόνων. Σε αυτές τις θεραπείες περιλαμβάνονται το βενζοϊκό υπεροξειδίο, τα ρετινοειδή, τα αντιβιοτικά, το σαλικυλικό οξύ και το αζελαϊκό οξύ. Εναλλακτικές θεραπείες για τη μέτριας έως σοβαρής μορφής ακμή είναι η μακροχρόνια χορήγηση αντιβιοτικών (τοπικά ή συστηματικά), τα κερατολυτικά και τα ρετινοειδή (τοπικά ή συστηματικά, με γνωστό κίνδυνο τερατογένεσης, και στο πλαίσιο σχεδίου πρόληψης της εγκυμοσύνης και τακτικού ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας). Επιπλέον, για τα βαριάς μορφής ανδρογονικά συμπτώματα (ειδικότερα για την υπερτρίχωση) υπάρχουν άλλες γνωστές εναλλακτικές φαρμακευτικές θεραπείες.

## **Κλινική ασφάλεια**

Η PRAC εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες, τις μελέτες φαρμακοεπιδημιολογίας, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, την εμπειρία από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg), καθώς και τα στοιχεία που υποβλήθηκαν από τα ενδιαφερόμενα μέρη, ιδίως σε ό,τι αφορά τα θρομβοεμβολικά επεισόδια.

### **α. Θρομβοεμβολικά επεισόδια**

#### *Κλινικές μελέτες*

Για την αξιολόγηση των φλεβικών και αρτηριακών θρομβοεμβολικών επιδράσεων με βάση τις κλινικές μελέτες της οξικής κυπροτερόνης/αιθινυλοιστραδιόλης (CPA/ΕΕ), στην παρούσα ενότητα επελέγησαν προς συζήτηση μόνο οι κλινικές μελέτες που τεκμηριώνουν την ύπαρξη ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ο ΚΑΚ του αρχικού προϊόντος έγινε ανάδοχος σε 10 κλινικές δοκιμές φάσης III για την παραγωγή πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια των εν λόγω προϊόντων. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών που μετείχαν στις εν λόγω μελέτες ανέρχεται σε 2455.

Με εξαίρεση την έκθεση της μελέτης AI58, στις 10 κλινικές δοκιμές της οξικής κυπροτερόνης/αιθινυλοιστραδιόλης (2 mg/0,035 mg) με ανάδοχο τον ΚΑΚ δεν αναφέρθηκαν περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής ή αρτηριακής θρομβοεμβολής σε ασθενείς. Στη μελέτη AI58, ένας ασθενής που έλαβε CPA/EE εμφάνισε φλεβική θρομβοεμβολή.

Ο ΚΑΚ διενήργησε μια συστηματική επισκόπηση της επιστημονικής βιβλιογραφίας (καταληκτική ημερομηνία: 14 Φεβρουαρίου 2013) με προεπισκόπηση των ιατρικών αρχείων σε βάσεις δεδομένων όπως τις MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File και BIOSIS, για κλινικές μελέτες που αφορούν καρδιαγγειακές νόσους και τη χορήγηση οξικής κυπροτερόνης/αιθινυλοιστραδιόλης (2 mg/0,035 mg). Σε καμία από τις 118 προσδιορισθείσες κλινικές μελέτες που περιγράφονται στην επιστημονική βιβλιογραφία δεν αναφέρθηκε φλεβικό ή αρτηριακό θρομβοεμβολικό/καρδιαγγειακό περιστατικό κατά τη διάρκεια της μελέτης.

#### *Μετεγκριτικές μελέτες παρακολούθησης της ασφάλειας*

Υπάρχουν δύο μεγάλες, εν εξελίξει μετεγκριτικές μελέτες παρακολούθησης οι οποίες ανέδειξαν τυχαία δεδομένα σχετικά με τη χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Οι εν λόγω μελέτες (INAS-OC και INAS-SCORE) διερεύνησαν την ασφάλεια των χορηγούμενων από το στόμα συνδυασμένων αντισυλληπτικών YAZ (3 mg δροσπιρενόνης/0,020 mg αιθινυλοιστραδιόλης) και Qlaira (διενογέστη/βαλεριανική οιστραδιόλη, δοσολογικό σχήμα σταδιακής μείωσης) αντίστοιχα. Στις μελέτες αυτές, τα ορμονικά παρασκευάσματα που περιέχουν CPA/EE (2 mg/0,035 mg) αποτελούν τμήμα του σκέλους σύγκρισης. Σε αμφότερες τις μελέτες όλες οι συμμετέχουσες γυναίκες που λάμβαναν συνταγογραφούμενα αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα ερωτήθηκαν σχετικά με τον λόγο για τον οποίο ήθελαν τη συνταγή αρχικά (αφού είχαν ήδη λάβει τη συνταγή). Λόγω της παρατηρητικής φύσεως των δύο αυτών μελετών οι οποίες συνέκριναν συνδυασμένα αντισυλληπτικά για χορήγηση από το στόμα που κυκλοφόρησαν πρόσφατα στην αγορά με ομάδα σύγκρισης, δεν υπήρχε κανένας περιορισμός στην ομάδα σύγκρισης περί συγκεκριμένων ορμονολογικών συνδυασμών χορηγούμενων από το στόμα. Οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας ενέγραψαν στις μελέτες χρήστες CPA/EE (2 mg/0,035 mg) βασιζόμενοι στο γεγονός ότι, σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες, στην ένδειξη της CPA/EE (2 mg/0,035 mg) γίνεται αναφορά στην αντισύλληψη για γυναίκες που χρειάζονται θεραπεία για εξαρτώμενες από τα ανδρογόνα δερματικές παθήσεις.

#### *INAS-OC*

Η INAS-OC είναι μια προοπτική, μη επεμβατική μελέτη ενεργού επιτήρησης με στόχο την αξιολόγηση του κινδύνου της βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας χρήσης του YAZ (3 mg δροσπιρενόνης/0,020 mg αιθινυλοιστραδιόλης), του Yasmin (3 mg δροσπιρενόνης/0,030 mg αιθινυλοιστραδιόλης), των αντισυλληπτικών για χορήγηση από το στόμα και της CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Η μελέτη διενεργήθηκε σε 6 ευρωπαϊκές χώρες και στις Ηνωμένες Πολιτείες. Τα πρωτεύοντα αποτελέσματα αφορούν τα καρδιαγγειακά συμβάματα, ειδικότερα τη συχνότητα εμφάνισης φλεβικών θρομβοεμβολών και αρτηριακών θρομβοεμβολών, κατά τη διάρκεια της λήψης αντισυλληπτικών από το στόμα. Συνολικά στη μελέτη μετείχαν 1672 χρήστες παρασκευασμάτων που περιέχουν CPA/EE (2 mg/0,035 mg), οι οποίες αντιπροσωπεύουν το 7,5% του συνολικού υπό μελέτη πληθυσμού.

Στην εν λόγω μελέτη, περίπου το 60% των γυναικών που έλαβαν παρασκευάσματα που περιείχαν CPA/EE ανέφεραν στο ερωτηματολόγιο κατά την έναρξη της μελέτης ότι η λήψη CPA/EE (2 mg/0,035 mg) αφορούσε συγκεκριμένα τη θεραπεία ακμής ή/και συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Το γεγονός αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη, τα οποία όριζαν επιλογή μόνο ασθενών οι οποίες επισκέπτονταν τον γιατρό για λόγους αντισύλληψης. Το γεγονός ότι οι γυναίκες ανέφεραν την ακμή/σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών υποδεικνύει ότι η ανάγκη για θεραπεία της δερματικής πάθησης/υπερανδρογονισμού της κάθε γυναίκας συζητήθηκε συγκεκριμένα κατά τη διάρκεια της επίσκεψης και οδήγησε στη συνταγογράφηση CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

## INAS-SCORE

Η μελέτη INAS-SCORE ξεκίνησε μετά την έναρξη κυκλοφορίας του Qlaira (διενογέστη/βαλεριανική οιστραδιόλη, δοσολογικό σχήμα σταδιακής μείωσης) στην Ευρώπη (Σεπτέμβριος 2009) και στις ΗΠΑ (Οκτώβριος 2010). Πρόκειται για μία προοπτική, μη επεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας η οποία διενεργήθηκε στην Αυστρία, στη Γαλλία, στη Γερμανία, στην Ιταλία, στην Πολωνία, στη Σουηδία, στο ΗΒ και στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η μελέτη (επί του παρόντος εν εξελίξει) έχει ως στόχο την αξιολόγηση των κινδύνων της βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας χρήσης του Qlaira (διενογέστη/βαλεριανική οιστραδιόλη, δοσολογικό σχήμα σταδιακής μείωσης) και των αντισυλληπτικών που χορηγούνται από το στόμα, περιλαμβανομένης της CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Στη μελέτη μετείχαν συνολικά 1094 χρήστες παρασκευασμάτων που περιέχουν CPA, αντιπροσωπεύοντας το 5,5% του συνολικού υπό μελέτη πληθυσμού σύμφωνα με την 6<sup>η</sup> Ενδιάμεση Έκθεση της εν εξελίξει αυτής μελέτης.

Στην εν λόγω μελέτη, περίπου το 67% γυναικών οι οποίες έλαβαν φαρμακευτικά παρασκευάσματα που περιέχουν CPA θυμήθηκαν μετά από τη συζήτηση με τον γιατρό τους ότι η συνταγή που τους χορηγήθηκε αφορούσε τη θεραπεία της ακμής ή/και του συνδρόμου πολυκυστικών ωθηκών, γεγονός που υποδεικνύει ότι η δερματική πάθηση αποτέλεσε αντικείμενο συζήτησης κατά τη διάρκεια της επίσκεψης και αναφέρθηκε ως η βασική αιτία συνταγογράφησης της CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Ο ΚΑΚ σχολίασε ότι τα δεδομένα από τις δύο αυτές μελέτες υποδεικνύουν ότι, ακόμη και εάν ο βασικός λόγος για τον οποίο οι ασθενείς απευθύνονται στον γιατρό είναι σχεδόν σίγουρα η αντισύλληψη, το 63% των συνταγών για CPA/EE (2 mg/0,035 mg) θα μπορούσε να συσχετισθεί από τις ίδιες τις ασθενείς με τη θεραπεία της ακμής ή/και άλλων παθήσεων υπερανδρογονισμού. Σε αυτή την περίπτωση, για να εξακριβωθεί το αληθές ποσοστό πρέπει να ερωτηθεί απευθείας ο συνταγογράφων γιατρός. Καμία μελέτη δεν συνέλλεξε τέτοια δεδομένα και, ως εκ τούτου, κατά την ερμηνεία των δεδομένων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο εν λόγω περιορισμός του σχεδιασμού της μελέτης.

### Μελέτες κοόρτης

Ο ΚΑΚ υπέβαλε επισκόπηση 6 μελετών κοόρτης (εκ των οποίων 2 με πρόσθετες εμφωλεασμένες συγκριτικές αναλύσεις έναντι ομάδας μαρτύρων), 7 συγκριτικών μελετών έναντι ομάδας μαρτύρων για την αξιολόγηση του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής που σχετίζεται με τη λήψη CPA/EE, καθώς και επισκόπηση μίας μελέτης κοόρτης για την αξιολόγηση του κινδύνου αρτηριακής θρομβοεμβολής που σχετίζεται με τη λήψη CPA/EE. Στις εν λόγω μελέτες ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής σε χρήστες CPA/EE συγκρίθηκε με τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής σε μη χρήστες, καθώς και σε χρήστες διαφόρων μορφών συνδυασμένων αντισυλληπτικών χορηγούμενων από το στόμα. Δεν υποβλήθηκαν συγκριτικά δεδομένα ασφάλειας με προϊόντα τα οποία χορηγούνται για τη θεραπεία της ακμής/της υπερτρίχωσης/του συνδρόμου των πολυκυστικών ωθηκών.

Καμία από τις μελέτες δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με το ποσοστό θνησιμότητας της φλεβικής θρομβοεμβολής σε χρήστες CPA/EE, εκτός από τη μελέτη Seaman 2003, η οποία αναφέρει ότι κανένα από τα 179 φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, περιλαμβανομένων των 23 επεισοδίων σε χρήστες CPA/EE (2 mg/0,035 mg), δεν ήταν θανατηφόρο.

Αρκετές μελέτες παρατήρησης αξιολόγησαν τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής με τη χρήση CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Οι μελέτες καταδεικνύουν σημαντική μεταβλητότητα στον σχετικό κίνδυνο σε σύγκριση με τη μη χρήση ή με άλλα συνδυασμένα αντισυλληπτικά για χορήγηση από το στόμα, καθώς και στον απόλυτο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής. Οι αρχικές μελέτες ανέφεραν ότι ο κίνδυνος (ιδιοπαθούς) φλεβικής θρομβοεμβολής σε χρήστες CPA/EE είναι μεγαλύτερος σε σύγκριση με χρήστες χορηγούμενων από το στόμα συνδυασμένων αντισυλληπτικών που περιέχουν λεβονοργεστρέλη, ή συμβατικών χορηγούμενων από το στόμα συνδυασμένων αντισυλληπτικών αντίστοιχα, με χαμηλά

οιστρογόνα (<50μg) (Vasilakis-Scaramozza & Jick 2001, Seaman *et al*, 2003). Οι επακόλουθες μελέτες (Lidegaard *et al*. 2003, Seaman *et al*. 2004), με την τελευταία να αποσαφηνίζει τα αμφιλεγόμενα αποτελέσματα, απεφάνθησαν ότι ο απόλυτος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής σε γυναίκες που λαμβάνουν CPA/EE δεν είναι σημαντικά μεγαλύτερος από αυτόν που προκύπτει για τις γυναίκες που λαμβάνουν χορηγούμενα από το στόμα συνδυασμένα αντισυλληπτικά. Πιο πρόσφατες μελέτες αξιολόγησης του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής σε χρήστες διαφόρων συνδυασμένων αντισυλληπτικών χορηγούμενων από το στόμα και CPA/EE (περιλαμβανομένων των μελετών Lidegaard 2009, Hylckama 2009) παρουσίασαν σημαντικά μεθοδολογικά σφάλματα (ελλιπή δεδομένα για τους παράγοντες που προκαλούν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα) τα οποία εγείρουν ερωτήματα σχετικά με την εγκυρότητα των πορισμάτων τους. Επιπλέον, τα πρότυπα χρήσης της CPA/EE και των χορηγούμενων από το στόμα συνδυασμένων αντισυλληπτικών ενδέχεται να διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό.

Η διακοπή και επανεκκίνηση της θεραπείας ενδέχεται να παρατηρείται συχνότερα με τη CPA/EE (2 mg/0,035 mg), καθώς ενδείκνυται για τη θεραπεία εξαρτώμενων από τα ανδρογόνα νόσων όπως η ακμή, ενώ παράλληλα η ετικέτα του προϊόντος αναφέρει ότι η θεραπευτική αγωγή μπορεί να διακόπτεται μετά τη βελτίωση των συμπτωμάτων και να επαναλαμβάνεται σε περίπτωση υποτροπής των συμπτωμάτων. Όπως καταδεικνύουν τα πρόσφατα δεδομένα, η επανεκκίνηση ή αλλαγή των χορηγούμενων από το στόμα συνδυασμένων αντισυλληπτικών μετά από διακοπή της θεραπείας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο. Γενικά, δεν υπάρχουν αδιαμφισβήτητες αποδείξεις ότι ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής με CPA/EE (2 mg/0,035 mg) είναι μεγαλύτερος σε σύγκριση με τα χορηγούμενα από το στόμα συνδυασμένα αντισυλληπτικά, περιλαμβανομένων αυτών που περιέχουν λεβονοργεστρέλη.

Οι επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν έναν συσχετισμό μεταξύ της χρήσης χορηγούμενων από το στόμα συνδυασμένων αντισυλληπτικών εν γένει και του αυξημένου κινδύνου αρτηριακών θρομβοτικών και θρομβοεμβολικών νόσων όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τα εγκεφαλοαγγειακά ατυχήματα. Τα εν λόγω επεισόδια παρατηρούνται σπάνια. Τα αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια ενδέχεται να είναι απειλητικά για τη ζωή ή να έχουν μοιραία έκβαση. Τα δεδομένα για τις αρτηριακές θρομβοτικές και θρομβοεμβολικές νόσους με CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ή με μονοθεραπεία με οξική κυπροτερόνη είναι περιορισμένα. Σε μια πρόσφατη μελέτη (Lidegaard, 2012) οι συγκριτικές αναλύσεις του σχετικού κινδύνου θρομβοτικού εγκεφαλικού και εμφράγματος του μυοκαρδίου μεταξύ των διαφόρων προγεστερονών, περιλαμβανομένης της λεβονοργεστρέλης, και της μη χρήσης είναι το ίδιο μεγέθους και δεν παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ των διαφόρων προγεστερονών. Επιπλέον, δεν έχει αποδειχθεί ακόμη η στατιστική σημασία της χρήσης CPA/EE (2 mg/0,035 mg) έναντι της μη χρήσης.

#### *Εκθέσεις από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας*

Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια αποτελούν γνωστές σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων τα οποία σχετίζονται με φαρμακευτικά παρασκευάσματα που περιέχουν οιστρογόνα-προγεστερόνη, περιλαμβανομένης της CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Ο ΚΑΚ του αρχικού προϊόντος υπέβαλε στην ετήσια έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) της CPA/EE πληροφορίες σχετικά με θρομβοεμβολικά επεισόδια. Σύμφωνα με την τελευταία ΕΠΠΑ (περίοδος αναφοράς από 01 Ιουνίου 2011 έως 31 Μαΐου 2012, καταληκτική ημερομηνία υποβολής: 31 Μαΐου 2012), η συχνότητα αναφοράς όλων (αρτηριακών, φλεβικών και μη καθορισμένων) των θρομβοτικών/θρομβοεμβολικών επεισοδίων που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς ήταν 1,3 ανά 100.000 γυναικο-έτη. Σε σύγκριση με την αντίστοιχη συχνότητα αναφοράς -η οποία κυμαίνεται από 0,8 έως 1,5 ανά 100.000 γυναικο-έτη- κατά τη διάρκεια των έξι προηγούμενων περιόδων ΕΠΠΑ, δεν υπάρχουν αποδείξεις συνολικής αυξημένης συχνότητας αναφοράς θρομβοτικών/θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Σύμφωνα με τις αναφορές των επιδημιολογικών μελετών, η συχνότητα αναφοράς είναι μικρότερη από τη συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής.

Σε ό,τι αφορά το χρονικό διάστημα πριν από την παγκόσμια κυκλοφορία της CPA/EE (2 mg/0,035 mg) έως την 30ή Ιανουαρίου 2013, αναφέρθηκαν παγκοσμίως στον ΚΑΚ 968 περιπτώσεις (σοβαρών (93%) και μη σοβαρών (7%)), ιατρικώς επιβεβαιωμένων (85%) και μη ιατρικώς επιβεβαιωμένων (15%) θρομβοτικών/θρομβοεμβολικών επεισοδίων ανεξαρτήτως της φύσης τους (αρτηριακά, φλεβικά και μη καθορισμένα) σε γυναίκες ασθενείς. Ένα από αυτά τα 968 περιστατικά που αναφέρθηκαν προερχόταν από την κλινική δοκιμή ME94162 / AI58. Τα 968 περιστατικά αντιστοιχούν στο 7% του συνόλου των αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών που υποβλήθηκαν συνολικά έως τις 30 Ιανουαρίου 2013 (n = 13.875 συνολικά).

Η CPA/EE (2 mg/0,035 mg) συνταγογραφήθηκε σύμφωνα με την ένδειξη (ήτοι ανδρογονικά συμπτώματα) στο 40% των περιπτώσεων, ενώ η μη προβλεπόμενη χρήση ανήλθε σε ποσοστό 31% (ως αντισυλληπτικό ή για ακανόνιστη έμμηνο ρύση). Σε ποσοστό 30% των περιπτώσεων η ένδειξη για την οποία συνταγογραφήθηκε το φάρμακο ήταν άγνωστη.

Το συνολικό ποσοστό αυθόρμητων αναφορών παγκοσμίως για όλα τα περιστατικά που αφορούν οποιοδήποτε θρομβοτικό/θρομβοεμβολικό επεισόδιο είναι 1,3 ανά 100.000 γυναικο-έτη. Η εκτίμηση βασίζεται στην υπολογισθείσα έκθεση των ασθενών σε παγκόσμιο επίπεδο -η οποία ανέρχεται σε 75.417.345 γυναικο-έτη- και στις 968 αναφορές θρομβοεμβολικών επεισοδίων παγκοσμίως.

Η ηλικία αναφέρθηκε σε 877 από τους 968 (90,6%) ασθενείς. Κατά τη χρονική στιγμή εκδήλωσης του επεισοδίου, οι ασθενείς ήταν ηλικίας από 13 έως 63 ετών (μέσος όρος 27 έτη, διάμεσος 25 έτη). 88 (9,1%) αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών αφορούσαν ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών, 639 (66%) ασθενείς ήταν μεταξύ 18 και 35 ετών και 150 (15,5%) αναφορές αφορούσαν ασθενείς ηλικίας άνω των 35 ετών. Η ηλικία δεν αναφέρθηκε για 91 (9,4%) ασθενείς.

Το βάρος και το ύψος αναφέρθηκαν για 258 (26,7%) από τους 968 ασθενείς. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) για τους εν λόγω ασθενείς κυμαινόταν από 15 έως 54 (μέσος όρος 24, διάμεσος 23), με τον ΔΜΣ να υπερβαίνει τα 30 kg/m<sup>2</sup> σε 33 (3,4%) από τις εν λόγω αναφορές.

Οι περισσότερες αναφορές προήλθαν από ασθενείς ηλικίας μεταξύ 18 και 35 ετών (66%). Αυτό δεν υποδεικνύει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα αλλά απλώς μεγαλύτερο ποσοστό αναφοράς στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την έκθεση των ασθενών ανά ηλικιακή ομάδα.

#### Ταυτόχρονες φαρμακευτικές αγωγές

Σε 879 (90,8%) από τα 968 περιστατικά ΘΕ, η CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ήταν η μοναδική ύποπτη φαρμακευτική ουσία. Η CPA/EE (2 mg/0,035 mg) χρησιμοποιείται συχνά σε συνδυασμό με κυπροτερόνη 10 mg (CPA 10 mg) σε διαφορετικές ημερήσιες δόσεις για την αύξηση των αντιανδρογονικών επιδράσεων. Ως εκ τούτου, στα διαπιστωθέντα περιστατικά των αναφερθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών ΘΕ που αναφέρθηκαν παγκοσμίως περιλαμβάνονται και περιστατικά που σχετίζονται με την CPA/EE (2 mg/0,035 mg) σε συνδυασμό με CPA 10 mg (n = 48 [5%] περιστατικά συνολικά). Η συνδυαστική θεραπεία με CPA/EE και CPA 10 mg έχει διαφορετική εικόνα ασφάλειας, όπως φαίνεται και στην επισήμανση της CPA 10 mg.

Επιπλέον, η ταυτόχρονη χρήση άλλου ορμονικού αντισυλληπτικού που αναφέρεται ως επιπρόσθετη ύποπτη φαρμακευτική ουσία τεκμηριώθηκε σε 21 (2,2%) από τα αναφερθέντα περιστατικά ΘΕ. 20 ασθενείς έλαβαν ταυτόχρονα διάφορα χορηγούμενα από το στόμα συνδυασμένα αντισυλληπτικά και σε ένα περιστατικό αναφέρθηκε ταυτόχρονη χρήση ενδομήτριας διάταξης (IUD) (ενδομήτριο σύστημα αποδέσμευσης λεβονοργεστρέλης).

Εξάλλου, από 20 (2,1%) ασθενείς αναφέρθηκε η χρήση εξίσου πιθανών υπόπτων φαρμάκων όπως κιταλοπράμη, θαλιδομίδη, ολανζαπίνη, αντινεοπλασικοί παράγοντες, ναταλιζουμάμπη, νατριοηλεκτρική μεθυλοπρεδνιζολόνη, αντιβιοτικά ή ισοτρετινοΐνη.

### Μη θανατηφόρα περιστατικά

Τα 892 (92,1%) από τα 968 περιστατικά αναφέρθηκαν ως μη θανατηφόρα ΘΕ σε σχέση με τη χρήση CPA/EE (2 mg/0,035 mg), εκ των οποίων τα 760 ήταν ιατρικώς επιβεβαιωμένα. Αυτό μεταφράζεται σε συνολικό ποσοστό αυθόρμητης αναφοράς της τάξης του 1,2 μη θανατηφόρου ΘΕ με τη CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ανά 100.000 γυναικο-έτη.

### Θανατηφόρα περιστατικά

Συνολικά, 76 (7,9%) από τις 968 αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών ΘΕ συμβαμάτων είχαν θανάσιμη έκβαση. Τα 66 ήταν ιατρικώς επιβεβαιωμένα ενώ τα 10 ήταν μη ιατρικώς επιβεβαιωμένες αναφορές καταναλωτών.

Αυτό μεταφράζεται σε συνολική αυθόρμητη αναφορά της τάξης του 0,10 θανατηφόρα ΘΕ με τη CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ανά 100.000 γυναικο-έτη. Εξ αυτών των 76 αναφορών, τα 67 (88,2%) περιστατικά αφορούσαν πνευμονική εμβολή με ή χωρίς αναφορά εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή μη προσδιορισμένης θρόμβωσης, 8 (10,5%) αναφορές περιέγραφαν εγκεφαλικά επεισόδια και 1 (1,3%) αναφορά αφορούσε περιστατικό δύσπνοιας, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και διαταραχές της κυκλοφορίας στο πλαίσιο πολυοργανικής ανεπάρκειας, οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ηπατικό κώμα, ανεπάρκεια του μυελού των οστών, μυκητιασική σήψη, πνευμονία και αιμοφαγοκυτταρική ιστοκύττωση σε γυναίκες ασθενείς με κατάχρηση οινόπνεύματος, οξεία μυελογενή λευχαιμία, πολυχημειοθεραπεία και θεραπεία με αντιβιοτικά. Δεν υπήρχε καμία αναφορά αρτηριακού θρομβοεμβολικού επεισοδίου με θανατηφόρα έκβαση.

### Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Συνολικά, σε 52 (5,4%) από τα 968 διαπιστωθέντα περιστατικά αναφέρθηκε ένα ή περισσότερα αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια που σχετίζονται με τη χρήση της CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Αυτό μεταφράζεται σε ποσοστό αναφοράς 0,07 ανεπιθύμητων ενεργειών με τη CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ανά 100.000 γυναικο-έτη. Η εκτίμηση βασίζεται στην υπολογισθείσα έκθεση ασθενών -που ανέρχεται σε 75.417.345 γυναικο-έτη- και στις 52 αναφορές αρτηριακών εμβολικών και θρομβοτικών επεισοδίων παγκοσμίως.

Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά αρτηριακής θρομβοεμβολής με θανατηφόρα έκβαση.

### Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Συνολικά, σε 789 (81,5%) από 968 διαπιστωθέντα περιστατικά αναφέρθηκε ένα ή περισσότερα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια που σχετίζονται με τη χρήση της CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Αυτό μεταφράζεται σε ποσοστό αναφοράς 1,05 ανεπιθύμητων ενεργειών με τη CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ανά 100.000 γυναικο-έτη. Η εκτίμηση βασίζεται στην υπολογισθείσα έκθεση ασθενών -που ανέρχεται σε 75.417.345 γυναικο-έτη- και στις 789 αναφορές φλεβικών εμβολικών και θρομβοτικών επεισοδίων παγκοσμίως.

### Πληροφορίες που συλλέχθηκαν μετά την καταληκτική ημερομηνία της 30ής Ιανουαρίου 2013

Η έναρξη της διαδικασίας παραπομπής προσέλκυσε την προσοχή των μέσων ενημέρωσης, με αποτέλεσμα τη συμπληρωματική υποβολή αρκετών αναφορών. Ο ΚΑΚ έλαβε συνολικά 175 αναφορές περιστατικών από όλον τον κόσμο που σχετίζονται με τη χρήση της CPA/EE (2 mg/0,035 mg) (στο σύνολό τους σοβαρά, ιατρικώς επιβεβαιωμένα (38,3%, n=67 συνολικά) και μη ιατρικώς επιβεβαιωμένα (61,7%, n=108 συνολικά)) θρομβοτικών/θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΘΕ) ανεξαρτήτως της φύσης τους (αρτηριακά, φλεβικά και μη καθορισμένα) τα οποία παρατηρήθηκαν σε γυναίκες ασθενείς, επιπροσθέτως των 968 περιστατικών ΘΕ της βασικής ανάλυσης. Εξ αυτών των 175 περιστατικών, 15



είχαν θανατηφόρα έκβαση (4 ιατρικώς επιβεβαιωμένα και 11 μη ιατρικώς επιβεβαιωμένα από αναφορές καταναλωτών).

Ο επικαιροποιημένος συνολικός αριθμός αναφορών έως τις 6 Μαρτίου 2013 ανέρχεται σε 1143 αναφορές θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Το συνολικό παγκόσμιο ποσοστό αυθόρμητων αναφορών για όλα τα περιστατικά που ανέφεραν οποιοδήποτε θρομβοεμβολικό επεισόδιο με τη χρήση της CPA/EE κατά την καταληκτική ημερομηνία στις 06 Μαρτίου 2013 υπολογίζεται σε 1,5 ανά 100.000 γυναικο-έτη, σε 1,4 μη θανατηφόρα ΘΕ ανά 100.000 γυναικο-έτη και σε 0,1 θανατηφόρα ΘΕ ανά 100.000 γυναικο-έτη (91 θανατηφόρα περιστατικά (8%) σε σύνολο 1143 περιστατικών).

Συμπερασματικά, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια αποτελούν γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες τα οποία σχετίζονται με τη χρήση φαρμακευτικών παρασκευασμάτων που περιέχουν οιστρογόνα-προγεστερόνη. Ο αυξημένος κίνδυνος θρομβοτικών/θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ο οποίος ενδέχεται να είναι θανατηφόρος σε 1-2% των περιστατικών) αναφέρεται στο εταιρικό βασικό δελτίο δεδομένων (CCDS) της CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Επιπλέον, η PRAC εισηγήθηκε την προσθήκη πληροφοριών σχετικά με την εναλλαγή ή την επανεκκίνηση της θεραπείας στην ενότητα των κυκλοφορικών διαταραχών. Πιο συγκεκριμένα, ο υπερβολικός κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής στις γυναίκες είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους λήψης της CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ή κατά την επανεκκίνηση της λήψης ή την εναλλαγή της θεραπείας μετά από περίοδο διακοπής της λήψης του χαπιού διάρκειας τουλάχιστον ενός μήνα.

## **β. Μη προβλεπόμενη χρήση**

Η μη προβλεπόμενη χρήση προσδιορίστηκε με βάση τις θεραπευτικές ενδείξεις της CPA/EE (2 mg/0,035 mg) καθώς σύμφωνα με τις απαντήσεις των εθνικών αρχών υγείας κατά την εξέταση του προϊόντος που διενεργήθηκε το 2002 από την ομάδα εργασίας του EMA για τη φαρμακοεπαγρύπνηση, η διατύπωση της ένδειξης στην ΠΧΠ διαφέρει από χώρα σε χώρα.

Η μη προβλεπόμενη χρήση, όπως διαπιστώθηκε μετά από έρευνα σε αρκετές βάσεις δεδομένων, αφορά πρωτίστως τη συνταγογράφηση της CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ως αντισυλληπτικής μεθόδου σε ασθενείς που δεν χρειάζονται θεραπεία για την ακμή.

Τα δεδομένα συνταγογράφησης της IMS είναι περιορισμένης αξίας καθώς δεν περιλαμβάνουν την κατηγορία «αντισύλληψη, χωρίς την ύπαρξη ακμής». Επιπλέον, τα δεδομένα δεν παρέχουν συστηματικά πληροφορίες για το ιατρικό ιστορικό της ασθενούς (π.χ. ιστορικό ακμής ή υπερανδρογονικών συμπτωμάτων) ή τα κλινικά ευρήματα, καθώς οι γιατροί τείνουν να συμπληρώνουν μόνο τις ελάχιστα απαιτούμενες πληροφορίες για την IMS. Οι ελλείψεις αυτές πληροφορίες είναι ουσιώδεις για την αξιολόγηση των πραγματικών κινήτρων των συνταγογράφων στην επιλογή ενός προϊόντος έναντι κάποιου άλλου.

Τα δεδομένα της Cegedim δείχνουν ότι το 32% της χρήσης αφορά αποκλειστικά την αντισύλληψη, ενώ τα δεδομένα της Longitudinal δείχνουν ότι μόνο το 3,4% της χρήσης αφορά την αντισύλληψη. Τα δεδομένα της Pharmalink Panel data για τη Γερμανία δείχνουν ότι το 53% της χρήσης αφορά την αντισύλληψη, με το 75% εξ αυτών να δηλώνουν ότι το σκεύασμα χορηγήθηκε για την ακμή και το 25% για άλλους λόγους.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ένδειξη για το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που αναφέρθηκε από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας αντανακλά τη χρήση της CPA/EE για τη θεραπεία των συμπτωμάτων του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών που σχετίζονται με τα ανδρογόνα, όπως η ακμή και η υπερτρίχωση.

Τα δεδομένα από το πρόγραμμα Prescriptions Insight της IMS για τη Γαλλία (επισκόπηση οφέλους-κινδύνου της ANSM, 5 Φεβρουαρίου 2013) υποδηλώνουν ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν CPA/EE (2 mg/0,035 mg) συνταγογραφούνται για σκοπούς αντισύλληψης.

Αυτό ισχύει στο 54% από το 60% των συνταγών που συνταγογραφούν οι παθολόγοι (ήτοι το 32,4% όλων των συνταγών) και στο 75% από το 36% των συνταγών που συνταγογραφούν οι γυναικολόγοι (27,8% όλων των συνταγών), γεγονός που συνεπάγεται ότι περίπου το 60% όλων των συνταγών στη Γαλλία για CPA/EE (2 mg/0,035 mg) αφορούν την αντισύλληψη και, ως εκ τούτου, εμπίπτουν στην κατηγορία της μη προβλεπόμενης χρήσης, λαμβάνοντας υπόψη ότι η ένδειξη του φαρμάκου στη Γαλλία αφορά αποκλειστικά την ακμή.

Δύο μεγάλες, εν εξελίξει μετεγκριτικές μελέτες επιτήρησης (INAS-OC και INAS-SCORE) ανέδειξαν τυχαία δεδομένα σχετικά με τη χρήση της CPA/EE. Οι εν λόγω μελέτες διερευνούν την ασφάλεια των χορηγούμενων από το στόμα συνδυασμένων αντισυλληπτικών YAZ (3 mg δροσπιρενόνης/0,020 mg αιθινυλοιστραδιόλης) και Qlaira (διενογέστη/βαλεριανική οιστραδιόλη, δοσολογικό σχήμα σταδιακής μείωσης) αντίστοιχα. Στις συγκεκριμένες μελέτες τα ορμονικά παρασκευάσματα που περιέχουν CPA/EE (2 mg/0,035 mg) αποτελούν τμήμα του σκέλους σύγκρισης.

Οι μελέτες αυτές παρέχουν ορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ως αντισυλληπτικής μεθόδου.

Στη μελέτη INAS-OC, από το σύνολο των 1672 χρηστών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν CPA, ήτοι το 7,5% του συνολικού υπό μελέτη πληθυσμού, το 28,1% της χρήσης αφορά την αντισύλληψη. Στην εν λόγω μελέτη, περίπου το 60% των γυναικών που έλαβαν φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει CPA ανέφεραν συγκεκριμένα στο ερωτηματολόγιο κατά την έναρξη της μελέτης ότι η συνταγή για τη CPA/EE (2 mg/0,035 mg) αφορούσε τη θεραπεία της ακμής ή/και του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών.

Στη μελέτη INAS-SCORE, από το σύνολο των 1094 χρηστών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν CPA, ήτοι το 5,5% του συνολικού υπό μελέτη πληθυσμού, το 20,2% της χρήσης αφορούσε την αντισύλληψη.

Τα δεδομένα από τις δύο αυτές μελέτες υποδεικνύουν ότι ακόμη και στις περιπτώσεις όπου ο πρωταρχικός λόγος επίσκεψης στον γιατρό είναι σχεδόν με βεβαιότητα η αντισύλληψη, το 63% των συνταγών για CPA/EE (2 mg/0,035 mg) θα μπορούσε να συνδεθεί από τους ίδιους τους ασθενείς με την ακμή ή/και άλλες υπερανδρογονικές παθήσεις.

Όπως είναι προφανές, σύμφωνα με τις ισχύουσες εγκεκριμένες ενδείξεις στην ΕΕ, παρατηρείται μη προβλεπόμενη χρήση του προϊόντος. Σύμφωνα με τα δεδομένα της IMS για το 2012 από 16 ευρωπαϊκές χώρες, το ποσοστό συνταγογράφησης της CPA/EE (2 mg/0,035 mg) για τη θεραπεία της ακμής κυμαίνεται από 0 έως 54% με διάμεσο ποσοστό 9%. Η PRAC έλαβε υπόψη το σύνολο των προαναφερθέντων δεδομένων σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν CPA/EE (2 mg/0,035 mg) και εισηγήθηκε τη διευκρίνιση της ένδειξης για τα εν λόγω προϊόντα.

### **Πορίσματα σχετικά με την ασφάλεια**

Συμπερασματικά, η PRAC εξέτασε όλα τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν CPA/EE (2 mg/0,035 mg) και εισηγήθηκε την αντένδειξη των εν λόγω προϊόντων σε ασθενείς με ιστορικό ή κληρονομική προδιάθεση φλεβικών θρομβώσεων. Επιπλέον, η PRAC τόνισε ότι τα εν λόγω προϊόντα δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με άλλα ορμονικά αντισυλληπτικά, καθώς επίσης και ότι η ανάγκη συνέχισης της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται περιοδικά λόγω του ότι ο χρόνος για την ανακούφιση από τα συμπτώματα είναι τουλάχιστον τρεις μήνες.

## **Κλινική αποτελεσματικότητα**

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν CPA/EE (2 mg/0,035 mg) έχουν αντιαδρογονικές επιδράσεις. Οι επιδράσεις στην υπερτρίχωση και στη σημηγατόρροια έχουν μελετηθεί κυρίως στο πλαίσιο της θεραπείας της ακμής ή/και του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών.

Σε γυναίκες με δερματικές παθήσεις λόγω ευαισθησίας στα ανδρογόνα η αποτελεσματικότητα στη μέτριας και σοβαρής μορφής ακμή με/χωρίς σημηγατόρροια ή/και υπερτρίχωση καταδεικνύεται σε περισσότερες από 30 δοκιμές με ή χωρίς ανάδοχο, μεταξύ των οποίων συγκριτικές δοκιμές, μη ελεγχόμενες δοκιμές και βασικές μελέτες. Ο χρόνος μέχρι την ανακούφιση από τα συμπτώματα είναι τουλάχιστον τρεις μήνες και τα αποτελέσματα είναι εντονότερα όσο περισσότερο διαρκεί η θεραπεία.

### **α. Θεραπεία υπερτρίχωσης**

Σε ό,τι αφορά αποκλειστικά τη θεραπεία της υπερτρίχωσης (κυρίως σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών), 13 μελέτες κατέδειξαν αποτελεσματικότητα έναντι άλλων θεραπειών. Μια πρόσφατα δημοσιευθείσα μελέτη σύγκρισης της CPA/EE (2 mg/0,035 mg) με τη δροσπιρενόνη/EE και τη δεσογεστρέλη/EE έδειξε ότι μετά από 6 μήνες τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα ήταν εξίσου αποτελεσματικά, ενώ μετά από 12 μήνες η CPA/EE (2 mg/0,035 mg) έδειξε ισχυρότερη αντιαδρογονική επίδραση, με δεύτερη τη δροσπιρενόνη/EE και τελευταία τη δεσογεστρέλη/EE. Το γεγονός αυτό οφείλεται στις διαφορές των αντιαδρογονικών ιδιοτήτων που επιδεικνύουν η κυπροτερόνη, η δροσπιρενόνη και η δεσογεστρέλη. Η κυπροτερόνη έχει την ισχυρότερη αντιαδρογονική δράση.

Οι κλινικές μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση Cochrane σχετικά με τη θεραπεία της υπερτρίχωσης ήταν εννέα. Εξ αυτών, μόνο μία μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της CPA/EE (2 mg/0,035 mg) έναντι εικονικού φαρμάκου. Στην εν λόγω μελέτη υπήρξε σημαντική υποκειμενική βελτίωση στην υπερτρίχωση, ωστόσο δεν διενεργήθηκε καμία αντικειμενική αξιολόγηση.

Σε σύγκριση με άλλες θεραπευτικές επιλογές, δεν ανιχνεύθηκε καμία κλινική διαφορά στην υπερτρίχωση κατά τη σύγκριση της CPA/EE (2 mg/0,035 mg) με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (σπειρονολακτόνη, φιναστερίδη, ανάλογα GnRH, κετοκοναζόλη). Η μόνη διαφορά στην κλινική έκβαση ήταν η σημαντική βελτίωση με την οξική κυπροτερόνη στη βαθμολογία της κλίμακας Ferriman Gallwey (FG) στους 12 μήνες, σε σύγκριση με τη φλουταμίδη.

### **β. Σμηγματόρροια**

Η σμηγματόρροια έχει αξιολογηθεί κυρίως στο πλαίσιο της θεραπείας της ακμής. Η επίδραση της CPA/EE (2 mg/0,035 mg) στα σμηγματορροϊκά συμπτώματα, όπως η λιπαρότητα του δέρματος και του τριχωτού της κεφαλής, ξεκινά μετά από 3-4 κύκλους θεραπείας και τα αποτελέσματα είναι εντονότερα όσο περισσότερο διαρκεί η θεραπεία. Όπως και με τη θεραπεία της ακμής, τα ποσοστά βελτίωσης ποικίλλουν ανά μελέτη και εξαρτώνται από τις μεθόδους που εφαρμόζονται για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

### **γ. Ανδρογεννητική αλωπεκία**

Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της CPA/EE στην ανδρογεννητική αλωπεκία, εκτός από τον μηχανισμό δράσης της, περιορίζονται σε μία μικρή μελέτη (DeCocco L *et al*, 1987) στην οποία παρατηρήθηκαν περιορισμένες μόνο ευεργετικές επιδράσεις.

### **δ. Ακμή χωρίς ανδρογονικά χαρακτηριστικά**

Σε ό,τι αφορά την ακμή χωρίς ανδρογονικά χαρακτηριστικά, σε μία μελέτη η CPA/EE συγκρίθηκε με συστηματικό αντιβιοτικό τετρακυκλίνης και έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα (Greenwood R, *et al*,

1985). Παρόμοια αποτελεσματικότητα έδειξαν και δύο μελέτες (A18566, 2004, Palombo-Kinne E, *et al.*, 2009) οι οποίες συνέκριναν τη CPA/EE (2 mg/0,035 mg) με χορηγούμενα από το στόμα συνδυασμένα αντισυλληπτικά που περιέχουν διενογέστη και με χορηγούμενα από το στόμα συνδυασμένα αντισυλληπτικά που περιέχουν νοργεσιμάτη.

Δύο μελέτες συνέκριναν τη CPA/EE (2 mg/0,035 mg) με λεβονοργεστρέλη/EE (LNG/EE). Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι μετά από 6 μήνες θεραπείας η αποτελεσματικότητα της CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ήταν ανώτερη και στατιστικά σημαντικότερη από αυτήν της LNG/EE.

Η πρόσφατη ανασκόπηση Cochrane (Arowojolu, AO. *et al.*, 2012), η οποία αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα των χορηγούμενων από το στόμα συνδυασμένων αντισυλληπτικών στην ακμή, ανέφερε ότι αναφορικά με τις διαφορές στη συγκριτική αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών, τα δεδομένα ήταν πολύ περιορισμένα για τη διεξαγωγή αδιαμφισβήτητων αποτελεσμάτων σύγκρισης. Ωστόσο, σύμφωνα με τις βέλτιστες διαθέσιμες αποδείξεις, οι συντάκτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με οξική κυπροτερόνη έχει καλύτερα αποτελέσματα στη βελτίωση της ακμής σε σύγκριση με τη λεβονοργεστρέλη. Επίσης, απεφάνθησαν ότι η θεραπεία με οξική κυπροτερόνη έδειξε καλύτερα αποτελέσματα στην ακμή σε σύγκριση με τη δεσογεστρέλη, αλλά οι μελέτες παρήγαγαν αντικρουόμενα συμπεράσματα. Τέλος, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με δροσπιρενόνη φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική από ό,τι η νοργεσιμάτη ή η οξική νομεγεστρόλη, αλλά λιγότερο αποτελεσματική από τη θεραπεία με οξική κυπροτερόνη.

#### **ε. Αντισυλληπτική δράση**

Κατά την έγκριση του φαρμακευτικού προϊόντος, η αντισυλληπτική δράση της CPA/EE (2 mg/0,035 mg) διερευνήθηκε σε αρκετές μελέτες. Ο συνολικός δείκτης Pearl για τη CPA/EE (2 mg/0,035 mg) σε μια μεγάλη κλινική δοκιμή με διάστημα εμπιστοσύνης 95% ήταν 0,12, με ανώτατο όριο 0,44. Οι υπολογισμοί πληρούν τις απαιτήσεις ακρίβειας της κατευθυντήριας γραμμής για την κλινική έρευνα για τα στεροειδή αντισυλληπτικά για γυναίκες<sup>2</sup>.

**Πίνακας 1 Δείκτης Pearl με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών για τη CPA/EE (2 mg/0,035 mg) (Μελέτη 8186, Aydinlik *et al.*, 1990)**

	<b>Αστοχία της μεθόδου</b>	<b>Σύνολο</b>
Αριθμός κύκλων	20.746*	21.196
Αριθμός κηρίσεων	0	2
Δείκτης Pearl	0	0,1226647
Αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0 και 0,2311345	0,01485552 και 0,4430523

\*υπολογισμένη ως ο συνολικός αριθμός κύκλων (n=21.196), αφού αφαιρεθεί ο αριθμός των κύκλων (n=450) στους οποίους παραλείφθηκε η θεραπεία.

Επιπλέον, η αντισυλληπτική δράση της CPA/EE (2 mg/0,035 mg) διερευνήθηκε σε μια ευρωπαϊκή μελέτη ενεργού επιτήρησης (EURAS). Η σύγκριση των δεικτών Pearl στη μελέτη EURAS κατέδειξε ότι ο δείκτης Pearl της CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ανέρχεται σε 0,37 (για ΔΕ 95% τιμές δείκτη από 0,19 έως 0,65) και είναι συγκρίσιμος με αυτόν που προκύπτει για τα εγκεκριμένα συνδυασμένα αντισυλληπτικά (ο οποίος κυμαίνεται από 0,48 έως 0,63).

<sup>2</sup> Κατευθυντήρια γραμμή για την κλινική έρευνα για τα στεροειδή αντισυλληπτικά σε γυναίκες. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1., (2005)

### **Πορίσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα**

Η PRAC έλαβε υπόψη όλα τα συγκεντρωτικά δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που υποβλήθηκαν για τις ενδείξεις της ακμής και της σημηγατόρροιας, της υπερτρίχωσης και της αλωπεκίας. Επίσης, έλαβε υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ορμονική αντισυλληπτική επίδραση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι τα οφέλη των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν CPA/EE (2 mg/0,035 mg) συνεχίζουν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά στη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής μορφής ακμής που σχετίζεται με ευαισθησία στα ανδρογόνα (με ή χωρίς σημηγατόρροια) ή/και υπερτρίχωση, σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Σε ό,τι αφορά τη θεραπεία της ακμής, τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο μετά την αστοχία της τοπικής θεραπείας ή της συστημικής αντιβιοτικής θεραπείας. Σε ό,τι αφορά την αλωπεκία, λαμβανομένων υπόψη των πολύ περιορισμένων δεδομένων αποτελεσματικότητας, η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι θετική και, ως εκ τούτου, τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να χορηγούνται για τη συγκεκριμένη θεραπευτική ένδειξη.

### **Μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Στο πλαίσιο των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου η PRAC ενέκρινε την επικαιροποιημένη ένδειξη λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα και αποσαφήνισε τις παθήσεις για τις οποίες ενδείκνυνται τα εν λόγω προϊόντα.

Λαμβανομένων υπόψη των κινδύνων φλεβικής θρομβοεμβολής και αρτηριακής θρομβοεμβολής, η PRAC έκρινε αναγκαίο να διασφαλιστεί ότι όλες οι πληροφορίες σχετικά με την ασφαλή χρήση των εν λόγω προϊόντων αφορούν σε όλα τα εγκεκριμένα προϊόντα. Ως εκ τούτου, συμφώνησε με τις διατυπώσεις όλων των παραγράφων που αφορούν τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής και αρτηριακής θρομβοεμβολής.

Η PRAC ενέκρινε την άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) σχετικά με την έκβαση της παρούσας επισκόπησης, τη διαβίβαση της επικαιροποιημένης ένδειξης και την επισήμανση του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Η PRAC συμφώνησε επίσης για την ανάγκη υποβολής σχεδίου διαχείρισης κινδύνου, καθώς δεν εφαρμόζεται κάποιο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου για τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα.

Επιπλέον, στο πλαίσιο της υποβολής σχεδίου διαχείρισης κινδύνου, η PRAC ζήτησε την υποβολή πρωτοκόλλου για τη μελέτη χρήσης του φαρμάκου με στόχο τον καλύτερο χαρακτηρισμό των πρακτικών συνταγογράφησης που εφαρμόζουν οι αντιπροσωπευτικές ομάδες συνταγογράφων των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων στο πλαίσιο της συνήθους κλινικής χρήσης, καθώς και την αξιολόγηση των βασικών λόγων συνταγογράφησης.

Ακόμη, στο πλαίσιο της υποβολής σχεδίου διαχείρισης κινδύνου, η PRAC ζήτησε την υποβολή του πρωτοκόλλου της μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας (PASS) για λόγους αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Τέλος, στο πλαίσιο της υποβολής σχεδίου διαχείρισης κινδύνου, η PRAC ζήτησε την υποβολή εκπαιδευτικού υλικού για την ενημέρωση των συνταγογράφων σχετικά με τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής και αρτηριακής θρομβοεμβολής, όπως επίσης και για την ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τα συμπτώματα της φλεβικής θρομβοεμβολής και της αρτηριακής θρομβοεμβολής. Άλλωστε, αυτό αποτέλεσε ένα από τα βασικά σημεία τα οποία επεσήμανε η ομάδα εμπειρογνομόνων στην PRAC.

## **Σχέση οφέλους-κινδύνου**

Η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg) είναι θετική καθώς τα οφέλη εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων στη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής μορφής ακμής που σχετίζεται με ευαισθησία στα ανδρογόνα (με ή χωρίς σμηγματόρροια) ή/και υπερτρίχωση, σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Σε ό,τι αφορά τη θεραπεία της ακμής, τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο μετά την αστοχία της τοπικής θεραπείας ή της συστημικής αντιβιοτικής θεραπείας. Περαιτέρω, η PRAC επεσήμανε ότι τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα έχουν ορμονική αντισυλληπτική επίδραση και για τον λόγο αυτό αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση τους με άλλα ορμονικά αντισυλληπτικά. Επιπλέον, η PRAC συμφώνησε με τις υπόλοιπες αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος, τις πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης και τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου για τη διευθέτηση του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Σε ό,τι αφορά την αλωπεκία, λαμβανομένων υπόψη όλων των διαθέσιμων δεδομένων ασφάλειας, ειδικότερα σε σχέση με τον κίνδυνο σοβαρών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, και των πολύ περιορισμένων δεδομένων αποτελεσματικότητας, η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι θετική και, ως εκ τούτου, τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να χορηγούνται για τη συγκεκριμένη θεραπευτική ένδειξη.

## **Γενικό πόρισμα και όροι για τις άδειες κυκλοφορίας**

Η PRAC, έχοντας εξετάσει την υπόθεση όπως περιγράφεται στην προσαρτημένη έκθεση αξιολόγησης της διαδικασίας παραπομπής, εισηγήθηκε τα ακόλουθα:

- α. οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να στηρίξουν ως ανάδοχοι μια μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε συνδυασμό με την αξιολόγηση της παρακολούθησης των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης μελέτης
- β. οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να εφαρμόσουν μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου
- γ. οι άδειες κυκλοφορίας πρέπει να τροποποιηθούν.

Η PRAC έκρινε ότι υπάρχει ανάγκη κοινοποίησης του πορίσματος της παρούσας επανεξέτασης μέσω άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC).

Επίσης, η PRAC εισηγήθηκε την υποβολή ολοκληρωμένου σχεδίου διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ) από τον ΚΑΚ εντός 3 μηνών από την έκδοση της απόφασης της παρούσας διαδικασίας. Στο πλαίσιο του ΣΔΚ πρέπει επίσης να υποβληθεί το πρωτόκολλο της μελέτης χρήσης του φαρμάκου, με σκοπό τον καλύτερο χαρακτηρισμό των πρακτικών συνταγογράφησης που εφαρμόζουν οι αντιπροσωπευτικές ομάδες συνταγογράφων των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλαίσιο της συνήθους κλινικής χρήσης, καθώς και την αξιολόγηση των βασικών λόγων συνταγογράφησης τους.

Η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg) για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής μορφής ακμής που σχετίζεται με ευαισθησία σε ανδρογόνα (με ή χωρίς σμηγματόρροια) ή/και υπερτρίχωση, σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας παραμένει θετική υπό τους περιορισμούς, τις προειδοποιήσεις, τις λοιπές αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος, τις πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης και τα πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που συμφωνήθηκαν.

## **Λόγοι για τη διατύπωση συστάσεων από την PRAC**

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία του άρθρου 107 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg).

- Η PRAC εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες, τις μελέτες φαρμακοεπιδημιολογίας, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, την εμπειρία από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg), καθώς και τα στοιχεία που υποβλήθηκαν από τα ενδιαφερόμενα μέρη, ιδίως σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων.
- Η PRAC επιβεβαίωσε τον γνωστό κίνδυνο θρομβοεμβολής τον οποίο ενέχουν τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg), και εισηγήθηκε σαφή επισήμανση των συμπτωμάτων θρομβοεμβολικών επεισοδίων και των παραγόντων κινδύνου εκδήλωσης θρομβοεμβολικών επεισοδίων.
- Η PRAC εξέτασε επίσης όλα τα συγκεντρωτικά δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που υποβλήθηκαν για τις ενδείξεις της ακμής και της σημηγατόρροιας, της υπερτρίχωσης και της αλωπεκίας.
- Η PRAC εξέτασε ομοίως τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ορμονική αντισυλληπτική επίδραση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg).
- Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι τα οφέλη των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg) εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά στη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής μορφής ακμής που σχετίζεται με ευαισθησία στα ανδρογόνα (με ή χωρίς σημηγατόρροια) ή/και υπερτρίχωση, σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Σε ό,τι αφορά τη θεραπεία της ακμής, τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο μετά την αποτυχία της τοπικής θεραπείας ή των συστημικών αντιβιοτικών θεραπειών.
- Η PRAC έκρινε εξάλλου ότι, για τη διατήρηση τη θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου στις προαναφερόμενες ενδείξεις, λαμβάνοντας υπόψη τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας, τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg) πρέπει να αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ιστορικό ή κληρονομική προδιάθεση φλεβικών θρομβώσεων. Επιπλέον, η PRAC τόνισε ότι τα εν λόγω προϊόντα δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με άλλα ορμονικά αντισυλληπτικά. Η PRAC εισηγήθηκε και περαιτέρω αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος, μεταξύ των οποίων και ότι η ανάγκη συνέχισης της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται περιοδικά λόγω του ότι ο χρόνος για την ανακούφιση από τα συμπτώματα είναι τουλάχιστον τρεις μήνες.
- Η PRAC απεφάνθη επίσης ότι υπάρχει ανάγκη λήψης περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, όπως ενημέρωσης των ασθενών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας. Εξετάστηκε επίσης το ζήτημα της υποβολής μελέτης χρήσης του φαρμάκου προκειμένου να χαρακτηριστούν καλύτερα οι πρακτικές συνταγογράφησης που εφαρμόζουν αντιπροσωπευτικές ομάδες συνταγογράφων των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλαίσιο της συνήθους κλινικής χρήσης. Επιπλέον, η PRAC ζήτησε τη διεξαγωγή μιας μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας (PASS) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου.
- Σε ό,τι αφορά την αλωπεκία, λαμβανομένων υπόψη όλων των διαθέσιμων δεδομένων ασφάλειας, ειδικότερα σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο σοβαρών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, και των πολύ περιορισμένων δεδομένων αποτελεσματικότητας, η PRAC απεφάνθη δυνάμει του άρθρου 116 της οδηγίας 2001/83/EK ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι θετική και, ως εκ τούτου, τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να χορηγούνται πλέον για τη συγκεκριμένη θεραπευτική ένδειξη.

Η PRAC, δυνάμει του άρθρου 107 της οδηγίας 2001/83/EK, εισηγήθηκε κατά πλειοψηφία ότι

- α. οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να στηρίξουν ως ανάδοχοι μια μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε συνδυασμό με την αξιολόγηση της παρακολούθησης των αποτελεσμάτων της εν λόγω μελέτης, όπως επίσης και μια μελέτη χρήσης του φαρμάκου (βλ. Παράρτημα IV – Όροι της άδειας κυκλοφορίας)
- β. οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να εφαρμόσουν μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου
- γ. οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg) (βλ. Παράρτημα I) πρέπει να τροποποιηθούν (σύμφωνα με τις αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος που ορίζονται στο Παράρτημα III).

### **Θέση της CMDh**

Έχοντας λάβει υπόψη τις συστάσεις της Συμβουλευτικής Επιτροπής για την Εκτίμηση της Επικινδυνότητας στο πλαίσιο της Φαρμακοεπαγρύπνησης (PRAC) που διατυπώθηκαν στις 16 Μαΐου 2013 δυνάμει του άρθρου 107 παράγραφοι 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/EK, η CMDh αποφασίζει την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξική κυπροτερόνη/αιθινυλοιστραδιόλη (2 mg/0,035 mg), για τις οποίες οι αντίστοιχες παράγραφοι των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης περιγράφονται στο Παράρτημα III , οι δε όροι ορίζονται στο Παράρτημα IV.