

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee 16. mai 2013. aasta soovitus tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite kohta, nõustub inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm alltoodud soovitusega.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee läbiviidud tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite teadusliku hindamise üldkokkuvõte

2013. aasta jaanuaris otsustas Prantsusmaa raviamet (ANSM) peatada kolmekuulise etteteatamisega tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite müügiload Prantsusmaal. ANSM otsustas, et venoosse ja arteriaalse trombemboolia risk nende ravimite kasutamisel on suurem kui nende kasulikkus akne ravis.

Ülaltoodut arvesse võttes palus Prantsusmaa raviamet 4. veebruaril 2013 ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomiteel direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i alusel¹ hinnata trombemboolia riski ja selle mõju tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalule ning esitada oma arvamus meetmete kohta, mis on vajalikud ravimi efektiivse ja ohutu kasutamise tagamiseks, samuti selle kohta, kas nende ravimite müügiload tuleks säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta.

Tsüproteroonatsetaat avaldab antiandrogenset toimet androgeenireseptorite blokeerimise teel. Samuti vähendab see hüpotalamuse-hüpofüüsi-munasarjade teljele avalduva negatiivse tagasisidemehhanismi kaudu androgeenide sünteesi.

Ravim sai esmakordselt müügiloa 1985. aastal Saksamaal ja seejärel ka ülejäänud Euroopa Liidu liikmesriikides. Tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite näidustuse sõnastus on Euroopa Liidu eri liikmesriikides erinev. Üldiselt on tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavad ravimid näidustatud androgeenidest põhjustatud sümptomite raviks naistel, näiteks akne raskete vormide, seborröa ja kergete hirsutismi vormide korral. Mõnes liikmesriigis on ravim näidustatud ka androgeense alopeetsia raviks.

Tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) kombinatsioonravim toimib samal ajal ka hormonaalse rasestumisvastase ravimina.

Tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavad ravimid suurendavad teadaolevalt trombemboolia juhtude riski. 2002. aasta juulis arutas Euroopa Raviameti ravimiohutuse järelevalve töörühm venoosse trombemboolia ja arteriaalse trombemboolia suuremat riski ning otsustas, et tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite kasutamist tuleb trombemboolia juhtude riski tõttu piirata. Samas on ravimiohutuse järelevalve töörühm kokkulepitud sõnastust täielikult rakendatud vaid 11 liikmesriigis.

Trombemboolia juhud on kõrvalnähud, mis tavaliselt tekivad jalaveenides (süvaveeni tromboos). Kui haigust ei diagnoosita ja ravi ei alustata või kui tromboosil puuduvad selgesti väljendunud sümptomid, võib tromb liikuda koos verevooluga edasi kopsudesse (kopsuarteri emboolia) või ajusse (ajuarteri emboolia). Trombemboolia diagnoosimata jäämine on täiesti reaalne võimalus, sest selle sümptomid võivad olla väga erinevad ja see on tervete noorte naiste populatsioonis väga harvaesinev juht. 1–2%-l juhtudest võib venoosne trombemboolia lõppeda surmaga.

¹ Prantsusmaa raviameti (ANSM) 2013. aasta veebruari hindamisaruanne „ANSMi põhjendused direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohase menetluse algatamiseks tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite suhtes”.

Venoosse trombemboolia teadaolevad riskitegurid on venoosse trombemboolia anamnees, rasedus, trauma, kirurgiline operatsioon, immobilisatsioon (näiteks pärast operatsiooni või pikkadel lennureisidel), rasvumine ja suitsetamine (st kõik olukorrad, millega kaasneb protrombootiline seisund). Peale selle suurendavad riski teatud pärilikud trombofiilsed defektid. Seetõttu sisaldab ravimiteave soovitus kontrollida enne etүнүүлöstradioli sisaldava ravimi (näiteks kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite) väljakirjutamist isiklikku või perekondlikku venoosse trombemboolia anamneesi.

On näidatud, et venoosse trombemboolia risk on suurim esimesel aastal, mil naine alustab hormonaalsete rasestumisvastaste ravimite kasutamist või kui ta taasalustab nende kasutamist pärast vähemalt ühe kuu pikkust mittekasutamist (Dinger jt 2007). Pärast esialgset suuremat riski (esimesel aastal) langeb risk püsivalt madalale tasemele.

Kerge kuni mõõduka akne korral, millega ei kaasne hüperandrogeenset seisundit, kasutatakse enamasti lokaalseid ravimeid. Viimaste hulka kuuluvad bensüülperoksiid, retinoidid, antibiootikumid, salitsüülhape ja aselaiinhape. Mõõduka kuni raske akne korral on alternatiivsed ravivõimalused pikaajaline (lokaalne või süsteemne) antibiootikumravi, keratolüütilised ained ja retinoidid (lokaalsed või süsteemsed, teadaoleva teratogeense riskiga, mistõttu ravi ajal on vaja hoiduda rasestumisest ja kontrollida regulaarselt maksafunktsiooni). Raskete androgeensete sümptomite (eelkõige hirsutismi) korral kasutatakse veel teisi alternatiivseid farmakoloogilisi ravivõimalusi.

Kliiniline ohutus

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee vaatas läbi kõik olemasolevad tsüproteroonatsetaati/etүнүүлöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite andmed, mis pärinesid kliinilistest uuringutest, farmakoepidemioloogilistest uuringutest, avaldatud artiklitest ja turustamisjärgsest kogemusest, ning samuti huvirühmade esitatud andmed, mis puudutavad eelkõige trombemboolia juhte.

a. Trombemboolia juhud

Kliinilised uuringud

Hinnates venoosse ja arteriaalse trombembooliaga seotud toimeid tsüproteroonatsetaadi/etүнүүлöstradioliga läbi viidud kliiniliste uuringute andmete põhjal, on allpool käsitletud üksnes neid kliinilisi uuringuid, milles dokumenteeriti ka kõrvalnähte.

Originaalravimi müügiloo hoidja on spondeerinud kümnet III faasi kliinilist uuringut, milles on kogutud andmeid kõnealuste ravimite ohutuse kohta. Neis uuringutes osalenud patsientide koguarv on 2455.

Kui jätta kõrvale uuringu AI58 aruanne, ei teatatud kümnes müügiloo hoidja spondeeritud tsüproteroonatsetaadi/etүнүүлöstradioliga (2 mg / 0,035 mg) läbi viidud kliinilises uuringus mitte ühestki venoosse ega arteriaalse trombemboolia juhust. Uuringus AI58 tekkis ühel tsüproteroonatsetaati/etүнүүлöstradioli saanud patsiendil venoosne trombemboolia.

Müügiloo hoidja tegi andmebaaside MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File ja BIOSIS Previews alusel teaduskirjanduse (avaldatud kuni 14. veebruarini 2013) süstemaatilise analüüsi, mis käsitles kardiovaskulaarsüsteemi haiguste ja tsüproteroonatsetaadi/etүнүүлöstradioli (2 mg / 0,035 mg) kliinilisi uuringuid. Mitte üheski 118 kliinilisest uuringust, mida teaduskirjanduses kirjeldati, ei olnud uuringu vältel teatatud venoosse ega arteriaalse trombemboolia / kardiovaskulaarsest juhust.

Turustamisjärgsed ohutuse jälgimise uuringud

Käimas on kaks ulatuslikku turustamisjärgse järelevalve uuringut, millest saadakse andmeid ka tsüproteroonatsetaati/etүнүүлöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite kohta. Neis

uuringutes (INAS-OC ja INAS-SCORE) hinnatakse kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite YAZ (3 mg drospirenooni / 0,020 mg etünnüülöstradioli) ja Qlaira (dienogest/östradioolvaleraat, annuse järkjärgulise vähendamise skeem) ohutust.

Tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavad hormoonravimid kuuluvad neis uuringutes võrdlusravimite rühma. Mõlemas uuringus küsitleti kõiki uuringusse kaasatud naisi, kellele on välja kirjutatud suukaudne rasestumisvastane ravim, uuringu alguses (pärast retsepti väljakirjutamist) ravimi väljakirjutamise põhjuse kohta. Kuna tegemist on vaatlusuuringutega, kus uusi turustatavaid kombineeritud suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid võrreldakse võrdlusrühmaga, siis ei ole neis võrdlusravimina kasutatavate suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kohta kehtivaid spetsiifilisi piiranguid. Arstid on kaasanud tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite kasutajad neisse uuringutesse põhjusel, et paljudes Euroopa riikides on tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavad ravimid kasutusel rasestumise vältimiseks naistel, kes vajavad samal ajal ravi androgeensõltuvate nahahaiguste tõttu.

INAS-OC

INAS-OC on kuues Euroopa riigis ja Ameerika Ühendriikides läbi viidav prospektiivne mittesekkuv aktiivse järelvalve uuring, mille eesmärk on hinnata YAZi (3 mg drospirenooni / 0,020 mg etünnüülöstradioli), Yasmini (3 mg drospirenooni / 0,030 mg etünnüülöstradioli) ja tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste ravimite lühi- ja pikaajalise kasutamisega seotud riske. Uuringu esmased huvipakkuvad tulemusnäitajad on kardiovaskulaarsed juhud, eelkõige venoosse ja arteriaalse trombemboolia esinemissagedus suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamise ajal. Uuringusse on kaasatud 1672 tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite kasutajat, kes moodustavad 7,5% uuringu kogupopulatsioonist.

Selle uuringu alguses täidetud küsimustikus väitis umbes 60% naistest, kellele oli kirjutatud välja tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli sisaldav ravim, et tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) kirjutati neile välja akne ja/või polütsüstiliste munasarjade sündroomi tõttu. Nii oli see vaatamata asjaolule, et uuringusse kaasamise kriteeriumidega valiti uuringu jaoks välja eelkõige need patsiendid, kelle puhul oli arsti poole pöördumise põhjuseks soov kasutada rasestumisvastast ravimit. Tõsiasi, et naistele meenus seos akne / polütsüstiliste munasarjade sündroomiga, näitab, et naiste naha seisundi / hüperandrogenismi ravi vajadust arutati visiidil ja et see oli tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) väljakirjutamise põhjus.

INAS-SCORE

Uuringut INAS-SCORE alustati pärast Qlaira (dienogest/östradioolvaleraat, annuse järkjärgulise vähendamise skeem) turustamise algust Euroopas (septembris 2009) ja Ameerika Ühendriikides (oktoobris 2010). Tegemist on prospektiivse mittesekkuva müügiloa andmise järgse ohutusuuringuga, mis toimub Ameerika Ühendriikides, Austrias, Itaalias, Poolas, Prantsusmaal, Rootsis, Saksamaal ja Ühendkuningriigis. Selle käimasoleva uuringu eesmärk on hinnata Qlaira (dienogest/östradioolvaleraat, annuse järkjärgulise vähendamise skeem) ja teiste suukaudsete rasestumisvastaste ravimite, sealhulgas tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) lühi- ja pikaajalise kasutamisega seotud riske.

Kõnealuse käimasoleva uuringu 6. vahearuande kohaselt on sellesse kaasatud 1094 tsüproteroonatsetaati sisaldava ravimi kasutajat, kes moodustavad 5,5% uuringu kogupopulatsioonist.

Selles uuringus mäletas peaaegu 67% naistest, kellele oli välja kirjutatud tsüproteroonatsetaati sisaldav ravim, oma vestlusest arstiga, et ravim kirjutati välja akne ja/või polütsüstiliste munasarjade sündroomi tõttu, mis näitab, et nende naha seisundit arutati visiidil, ja seda mainiti

tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldava ravimi väljakirjutamise peamise põhjusena.

Müügiloa hoidja sõnul näitavad nende kahe uuringu andmed, et isegi kui arstivisiitide esmane põhjus oli peaaegu kindlasti rasestumisvastane meetod, siis 63%-l juhtudest seostavad patsiendid ise tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) väljakirjutamist akne ja/või muu hüperandrogenismi seisundiga. Tegelikult osakaalu kindlakstegemiseks oleks vaja küsitleda otse ravimeid välja kirjutanud arste. Selliseid andmeid üheski uuringus kogutud ei ole, mistõttu seda uuringu ülesehituse piirangut tuleb andmete tõlgendamisel silmas pidada.

Kohortuuringud

Müügiloa hoidja esitas ülevaate kuuest kohortuuringust (millest kahes kasutati ka juhtkontrollanalüüsi) ja seitsmest juhtkontrolluuringust, milles oli hinnatud tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioliga seotud venoosse trombemboolia riski, ning ühest kohortuuringust, milles oli hinnatud tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioliga seotud arteriaalse trombemboolia riski. Nimetatud uuringutes võrreldi venoosse trombemboolia riski tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli kasutajatel venoosse trombemboolia riskiga selle mittekasutajatel ning erinevate kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutajatel. Võrdlevaid ohutusandmeid ravimitega, mille ametlik heakskiidetud näidustus on akne / hirsutismi / polütsüstiliste munasarjade sündroomi ravi, ei esitatud.

Üheski uuringus ei ole esitatud andmeid venoosse trombemboolia suurema määra kohta tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli kasutajate seas, välja arvatud Seamani 2003. aasta uuringus, milles leiti, et 179 venoosse trombemboolia juhtu, sealhulgas 23 juhtu tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) kasutajate seas, lõppesid surmaga.

Venoosse trombemboolia riski tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) kasutamisel on hinnatud mitmes vaatlusuuringus. Neis uuringutes on leitud üsna suur varieeruvus nii venoosse trombemboolia suhtelises kui ka absoluutses riskis võrreldes mittekasutajate ja teiste kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutajatega. Varasemates uuringutes on leitud, et (idiopaatilise) venoosse trombemboolia risk on tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli kasutajatel suurem kui levonorgestreeli sisaldavate kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutajatel või väikese östrogeenisaldusega (< 50 µg) konventsionaalsete kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutajatel (Vasilakis-Scaramozza ja Jick 2001, Seaman jt 2003). Hilisemates uuringutes (Lidegaard jt 2003, Seaman jt 2004), millest viimases käsitleti ka erinevate kaasmõjurite küsimust, leiti, et venoosse trombemboolia absoluutne risk tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli kasutamisel naistel ei ole oluliselt suurem kui kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamisel naistel. Veelgi hilisematel uuringutel, milles hinnati venoosse trombemboolia riski erinevaid kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite ja tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli kasutamisel naistel (sealhulgas Lidegaard 2009, Hylckama 2009), oli olulisi meetodilisi puudusi (puuduv teave kaasmõjurite kohta), mistõttu nende uuringute järelduste kehtivus on küsitav. Lisaks võib tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli ja kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutusmudel oluliselt erineda.

Ravi katkestamine ja taasalgustamine on androgeensõltuvate haiguste, näiteks akne raviks näidustatud tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) korral tõenäoliselt sagedasem. Pealegi on tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli ravimiteabes märgitud, et sümptomite paranemisel võib ravi katkestada ja taastekkimise korral seda taasalgustada. Hiljutised andmed on näidanud, et kombineeritud suukaudse rasestumisvastase ravimi taas kasutama hakkamine või ravimi muutmine pärast katkestust on seotud suurema riskiga. Kokkuvõttes võib öelda, et puuduvad veenvad tõendid suurema venoosse trombemboolia riski kohta tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) kasutamisel võrreldes kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega, sealhulgas levonorgestreeli sisaldavate kombineeritud rasestumisvastaste ravimitega.

Epidemioloogilised uuringud on näidanud seost kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite üldise kasutamise ning arteriaalsete trombootiliste ja trombembooliliste haiguste, näiteks müokardi infarkti ja tserebrovaskulaarsete juhtude suurema riski vahel. Need juhud esinevad siiski harva. Arteriaalse trombemboolia juhud võivad olla eluohtlikud ja lõppeda surmaga. Arteriaalsete trombootiliste ja trombembooliliste haiguste kohta tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradiooli (2 mg / 0,035 mg) või ainult tsüproteroonatsetaadi kasutajatel on väga vähe andmeid. Hiljutine uuring (Lidegaard 2012), milles analüüsiti võrdlevalt tromboosist tingitud insuldi ja müokardi infarkti suhtelist riski eri progestiinide, sealhulgas levonorgestreeli kasutajatel ja mittekasutajatel, ei leitud eri progestiinide vahel erinevusi. Samuti ei ole leitud statistiliselt olulist erinevust tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradiooli (2 mg / 0,035 mg) kasutamise ja mittekasutamise vahel.

Turustamisjärgsed teated

Trombemboolia juhud on teadaolevad, ent harvad ravimi kõrvaltoimed, mis on seotud östrogeeni-progestogeeni sisaldavate ravimitega, sealhulgas tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradiooliga (2 mg / 0,035 mg).

Originaalravimi müügiloa hoidja on esitanud tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradiooli iga-aastastes perioodilistes ohutusuaruannetes teabe trombemboolia juhtude kohta. Viimase perioodilise ohutusuaruande kohaselt (aruandeperiood 1. juuni 2011 kuni 31. mai 2012, andmete esitamise tähtpäev 31. mai 2012) oli kõigist tromboosi- / trombemboolia (arteriaalsetest, venoossetest, täpsustamata) juhtudest teatamise sagedus aruandeperioodil 1,3 juhtu 100 000 naiseaasta kohta. Kui võrrelda seda perioodilise ohutusuaruande varasema kuue perioodi teatamissagedusega, mis on olnud 0,8–1,5 juhtu 100 000 naiseaasta kohta, puuduvad tõendid tromboosi- /trombemboolia juhtude esinemissageduse üldise suurenemise kohta. Teatamissagedus on väiksem kui epidemioloogilistes uuringutes leitud venoosse trombemboolia esinemissagedus.

Tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradiooli (2 mg / 0,035 mg) üleilmsest turuletoomisest kuni 30. jaanuarini 2013 on müügiloa hoidja kogu maailmast saanud 968 teadet naistel esinenud tromboosi- / trombemboolia juhtude (arteriaalne, venoosne, täpsustamata) kohta (raskeid (93%) ja mitteraskeid (7%) ning meditsiiniliselt kinnitatud (85%) ja meditsiiniliselt kinnitamata (15%)). Üks neist 968 juhust registreeriti kliinilises uuringus ME94162/AI58. Nimetatud 968 juhtu moodustavad kuni 30. jaanuarini 2013 saadud ravimi kõrvaltoime teadete kumulatiivsest arvust 7% (kokku 13 875 ravimi kõrvaltoime teadet).

Tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradiool (2 mg / 0,035 mg) oli välja kirjutatud näidustuse kohaselt (st androgeensete sümptomite tõttu) 40%-l juhtudest ja näidustuseväliselt (rasestumisvastase ravimina või ebaregulaarse menstruatsiooni tõttu) 31%-l juhtudest. 30%-l juhtudest ei olnud väljakirjutamise näidustus teada.

Tromboosi- /trombemboolia juhtude üldine spontaansete teadete määr oli 1,3 juhtu 100 000 naiseaasta kohta. See hinnang põhineb arvutuslikul ülemaailmsel patsientide ekspositsioonil 75 417 345 naiseaastat ja 968-l kogu maailmast saadud trombemboolia juhul.

Vanus teatati 968 patsiendist 877-l (90,6%). Patsiendid olid juhtude ajal 13–63aastased (keskmine 27 eluaastat, mediaan 25 eluaastat). 88 ravimi kõrvaltoime teadet (9,1%) pärines alla 18aastastelt patsientidelt, 639 patsienti (66%) olid 18–35aastased ja 150 teadet (15,5%) pärines üle 35aastastelt patsientidelt. Vanus ei olnud teada 91 patsiendil (9,4%).

Kehakaal ja pikkus teatati 968 patsiendist 258-l (26,7%). Nende patsientide kehamassiindeks oli 15–54 kg/m² (keskmine 24 kg/m², mediaan 23 kg/m²), kehamassiindeks üle 30 kg/m² oli dokumenteeritud 33 teates (3,4%).

Enamik teateid käsitles 18–35aastaseid patsiente (66%). See ei tähenda suuremat esinemissagedust selles vanuserühmas, vaid pelgalt suuremat teavitamise määra selles vanuserühmas, sest andmed patsientide ekspositsiooni kohta eri vanuserühmades puuduvad.

Samal ajal kasutatud ravimid

879-l trombemboolia juhul 968st (90,8%) oli tsüproteroonatsetaat/etünnüülöstradiool (2 mg / 0,035 mg) ainus kahtlustatav ravim. Tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) kasutatakse sageli kombineerituna 10 mg tsüproterooniga (10 mg tsüproteroonatsetaat) erinevates ööpäevastes annustes, et suurendada antiandrogeenseid toimeid. Seetõttu sisaldavad kogu maailmas registreeritud trombemboolia kõrvaltoimete juhud ka neid juhte, mis on tekkinud patsientidel, kes kasutasid tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) kombineerituna 10 mg tsüproteroonatsetaadiga (kokku n = 48 juhtu [5%]). Tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli ja 10 mg tsüproteroonatsetaadi kombineeritud ravi ohutusprofiil on 10 mg tsüproteroonatsetaadi ravimiteabe kohaselt erinev.

Dokumenteeritud on 21 trombemboolia juhtu (2,2%), mille korral kasutati samal ajal mõnda muud hormonaalset rasestumisvastast ravimit, millest teatati samuti kui kahtlustatavast ravimist; 20 patsienti kasutasid samal ajal erinevaid kombineeritud suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid ning ühest juhust teatati patsiendil, kes kasutas samal ajal emakasisest vahendit (levonorgestreeli vabastav intrauteriinne süsteem).

Peale selle teatati 20 patsiendi puhul (2,1%) veel teistest samal ajal kasutatud kahtlustatavatest ravimitest, näiteks tsitalopraam, talidomiid, olansapiin, kasvavajavastased ravimid, natalizumab, metüülprednisoloonnaatriumsuktsinaat, antibiootikumid ja isotretinoiin.

Mittefataalsed juhud

968 teatatud juhust 892 (92,1%) olid tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) kasutamisel mittefataalsed trombemboolia juhud, neist 760 olid meditsiiniliselt kinnitatud. See tähendab tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) korral üldist spontaanse teatamise määra 1,2 mittefataalset trombemboolia juhtu 100 000 naiseaasta kohta.

Fataalsed juhud

TE juhte käsitleva 968 ravimi kõrvaltoime teate kohaselt lõppes 76 juhtu (7,9%) surmaga; 66 juhtu olid meditsiiniliselt kinnitatud ja 10 juhtu olid meditsiiniliselt kinnitamata teated otse patsientidelt.

See tähendab tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) korral üldist spontaanse teatamise määra 0,10 fataalset trombemboolia juhtu 100 000 naiseaasta kohta. Neist 76 teatest 67 juhul (88,2%) oli tegemist kopsuarteri embooliaga koos süvaveeni tromboosi või täpsustamata tromboosiga või ilma selleta, 8 juhtu (10,5%) olid seotud tserebraalsete juhtudega ja ühel teatatud juhul (1,3%) oli tegemist düspnoe, dissemineerunud intravaskulaarse koagulatsiooni ja vereringehäirega hulgiorganpuudulikkuse, ägeda maksapuudulikkuse, maksakooma, luuüdi puudulikkuse, seensepsise, kopsupõletiku ja histiotsütoosiga naissoost patsiendil, kellel oli kaasuvana tegemist alkoholi kuritarvitamise, ägeda müeloidse leukeemia, polükemoteraapia ja antibiootikumraviga. Surmaga lõppenud arteriaalse trombemboolia juhtudest ei ole teatatud.

Arteriaalse trombemboolia juhud

968 teatatud juhust 52 (5,4%) olid tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) kasutamisel seotud ühe või mitme arteriaalse trombemboolia juhuga.

See tähendab tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) korral üldist spontaanse teatamise määra 0,07 ravimi kõrvaltoime juhtu 100 000 naiseaasta kohta. See hinnang põhineb

arvutuslikul patsientide ekspositsioonil 75 417 345 naiseaastat ja 52-l kogu maailmas registreeritud arteriaalse emboolia või arteriaalse tromboosi juhtul.

Surмага lõppenud arteriaalse trombemboolia juhtudest ei ole teatatud.

Venoosse trombemboolia juhud

968 teatatud juhust 789 (81,5%) olid tsüproteroonatsetaadi/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) kasutamisel seotud ühe või mitme venoosse trombemboolia juhuga

See tähendab tsüproteroonatsetaadi/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) korral üldist spontaanse teatamise määra 1,05 ravimi kõrvaltoime juhtu 100 000 naiseaasta kohta. See hinnang põhineb arvutuslikul patsientide ekspositsioonil 75 417 345 naiseaastat ja 789-l kogu maailmas registreeritud venoosse emboolia või venoosse tromboosi juhtul.

Teave, mis on saadud pärast 30. jaanuari 2013

Seoses esildismenetluse algatamisele järgnenud meedia tähelepanuga esitati hulganisti teateid tagasiulatuvalt. Lisaks põhianalüüsis nimetatud 968 teatele sai müügiloa hoidja kogu maailmast veel kokku 175 arteriaalse, venoosse või täpsustamata tromboosi- / trombemboolia juhu teadet (kõik tõsised kõrvalnähu juhud, meditsiiniliselt kinnitatud (38,3%, kokku n = 67) ja meditsiiniliselt kinnitamata (61,7%, kokku n = 108)), mis olid naissoost patsientidel seotud tsüproteroonatsetaadi/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) kasutamisega. Neist 175 juhust 15 olid lõppenud surmaga (4 meditsiiniliselt kinnitatud ja 11 meditsiiniliselt kinnitamata juhu teadet).

Juhtude ajakohastatud üldarv oli 6. märtsi 2013. aasta seisuga 1143 trombemboolia juhu teadet.

Kõikide trombemboolia juhtude üldise spontaanse teatamise määr oli andmete esitamise tähtpäeval 6. märtsil 2013 tsüproteroonatsetaadi/etünüülöstradioli kasutajatel hinnanguliselt 1,5 juhtu 100 000 naiseaasta kohta, neist 1,4 mittefataalse trombemboolia juhtu 100 000 naiseaasta kohta ja 0,1 fataalse trombemboolia juhtu 100 000 naiseaasta kohta (91 surmaga lõppenud juhtu (8%) kokku 1143 juhust).

Kokkuvõttes võib öelda, et trombemboolia juhud on östrogeeni-progestogeeni sisaldavate ravimite teadaolevad kõrvaltoimed. Tromboosi- / trombemboolia juhtude (mis võivad 1–2%-l juhtudest lõppeda surmaga) suurem risk on ära märgitud ka tsüproteroonatsetaadi/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) referentstooteteabes (*Company Core Data Sheet – CCDS*).

Peale selle soovitas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee esitada vereringehäirete lõigus lisateave ravi muutmise või taasalustamise kohta. Venoosse trombemboolia risk on suurim esimesel aastal, mil naine alustab tsüproteroonatsetaadi/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) kasutamist või kui ta taasalustab või muudab ravi pärast vähemalt ühe kuu pikkust tabletivaba perioodi.

b. Näidustuseväline kasutamine

Näidustuseväline kasutamine oli määratletud tsüproteroonatsetaadi/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) terapeutiliste näidustuste järgi, sest ravimi näidustuste sõnastus eri riikides on erinev, nagu näitas 2002. aastal Euroopa Ravimiameti ravimiohutuse järelevalve töörühma tehtud ravimiohutuse analüüs.

Näidustuseväliseks kasutamiseks võib pidada eelkõige tsüproteroonatsetaadi/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) väljakirjutamist rasestumisvastase ravimina patsientidele, kes ei vaja akne ravi. Läbi vaadati mitu andmebaasi.

Andmebaasi IMS väljakirjutamisandmed on vähese väärtusega, sest neis puudub kategooria „raseduse vältimine akne puudumisel“. Peale selle ei sisalda see andmebaas süstemaatilisi andmeid patsiendi

meditsiinilise anamneesi (näiteks akne või hüperandrogenismi sümptomid anamneesis) ega kliiniliste leidude kohta, sest arstid kalduvad IMSis täitma üksnes minimaalsed kohustuslikud andmed. Niisugune puuduv teave on aga hädavajalik, et hinnata väljakirjutajate tegelikke ajendeid ühe või teise ravimi valimisel.

Andmebaasi Cegedim Promotional andmed näitavad 32% kasutamist üksnes raseduse vältimise eesmärgil, andmebaasi Longitudinal kohaselt on see näitaja aga 3,4%. Pharmalink Paneli andmed Saksamaa kohta näitavad 53% kasutamist rasestumisvastase ravimina, kusjuures 75%-l on põhjuseks märgitud akne ja 25%-l muud põhjused.

Siinjuures on kohane märkida, et asjaolu, et arstid on maininud näidustusena polütsüstiliste munasarjade sündroomi, viitab tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli kasutamisele polütsüstiliste munasarjade sündroomi androgeenidega seotud sümptomite, näiteks akne või hirsutismi raviks.

IMSi väljakirjutamisandmed Prantsusmaa kohta (ANSMi kasulikkuse ja riski analüüs, 5. veebruar 2013) näitavad, et tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavaid ravimeid kirjutatakse välja raseduse vältimise eesmärgil.

Raseduse vältimine oli väljakirjutamise põhjus 54%-l juhtudest 60%-l retseptidest, mille kirjutasiid välja perearstid (st 32,4% kõigist retseptidest) ja 75%-l juhtudest 36%-l retseptidest, mille kirjutasiid välja günekoloogid (27,8% kõigist retseptidest), mis näitab, et umbes 60% kõigist Prantsusmaal välja kirjutatud tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) retseptidest on seotud raseduse vältimisega, ja seetõttu võib seda pidada näidustuseväliseks kasutamiseks, arvestades, et ravimi kasutamise näidustus on Prantsusmaal üksnes akne.

Käimas on kaks ulatuslikku turustamisjärgse järelevalve uuringut, millest saadakse andmeid ka tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli sisaldavate ravimite kohta (INAS-OC ja INAS-SCORE). Neis uuringutes hinnatakse kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite YAZ (3 mg drospirenooni / 0,020 mg etünnüülöstradioli) ja Qlaira (dienogest/östradioolvaleraat, annuse järkjärgulise vähendamise skeem) ohutust. Tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli sisaldavad hormoonravimid kuuluvad neis uuringutes võrdlusravimite rühma.

Need uuringud annavad mõningast teavet tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) kasutamise kohta rasestumisvastase ravimina.

Uuringus INAS-OC kasutas 1672st uuringusse kaasatud tsüproteroonatsetaati sisaldanud ravimi kasutajast 28,1% (7,5% uuringu kogupopulatsioonist) seda raseduse vältimiseks. Selles uuringus väitis umbes 60% naistest, kellele oli välja kirjutatud tsüproteroonatsetaati sisaldav ravim, uuringu alguses täidetud küsimustikus, et tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradiol (2 mg / 0,035 mg) oli neile välja kirjutatud akne ja/või polütsüstiliste munasarjade sündroomi tõttu.

Uuringus INAS-SCORE kasutas 1094st uuringusse kaasatud tsüproteroonatsetaati sisaldanud ravimi kasutajast 20,2% (5,5% uuringu kogupopulatsioonist) seda raseduse vältimiseks.

Nimetatud kahe uuringu andmed näitavad, et isegi kui arstivisiitide esmane põhjus oli peaaegu kindlasti nõustamine rasestumisvastaste meetodite teemal, siis seostab 63% patsientidest ise tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) väljakirjutamist akne ja/või muu hüperandrogenismi seisundiga.

Ülaltoodust järeldub, et praegu Euroopa Liidus heakskiidetud näidustuse juures toimub ravimi näidustuseväline kasutamine. Vastavalt IMSi 2012. aasta andmetele 16 Euroopa riigi kohta on tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) akne raviks väljakirjutamise määr 0–54% (mediaanväärtus 9%). Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee võttis arvesse kõiki ülaltoodud andmeid tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite kohta ja soovitas nende ravimite näidustust täpsustada.

Järeldused ohutuse kohta

Kokkuvõttes võttis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee arvesse kõiki olemasolevaid ohutusandmeid tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite kohta ja soovitas, et need ravimid peaksid olema vastunäidustatud patsientidel, kellel on anamneesis venoosne tromboos või kellel on selleks päriolik eelsoodumus. Samuti rõhutas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et neid ravimeid ei tohi kasutada samal ajal koos teiste hormonaalsete rasestumisvastaste ravimitega ja et ravi jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt hinnata, arvestades, et sümptomite vähenemiseks kulub vähemalt kolm kuud.

Kliiniline efektiivsus

Tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavatel ravimitel on antiandrogeensed toimed. Toimeid hirsutismile ja seborröale on uuritud eelkõige akne ja/või polütsüstiliste munasarjade sündroomi ravi kontekstis.

Androgeentundlike nahahaigustega naistel on ravimi efektiivsust mõõduka ja raske akne korral koos seborröa ja/või hirsutismiga või ilma nendeta näidatud enam kui 30s spondeeritud ja mittespondeeritud uuringus, sealhulgas võrdlevates uuringutes, kontrollimata uuringutes ning juhtuuringutes. Sümptomite vähenemise aeg on vähemalt kolm kuud ja toimed on rohkem väljendunud pikemaajalise ravi korral.

a. Hirsutismi ravi

Ainult hirsutismi ravi puhul (enamasti polütsüstiliste munasarjade sündroomiga patsientidel) on 13 uuringus näidatud ravimi efektiivsust võrreldes teiste raviviisidega. Hiljuti avaldatud uuring, milles tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) võrreldi drospirenooni/etünnüülestradioli ja desogestreeli/etünnüülestradioliga, näitas, et pärast kuuekuulist ravi olid kõik nimetatud ravimid ühtviisi efektiivsed, aga pärast 12kuulist ravi täheldati kõige tugevamat antiandrogeenset toimet tsüproteroonatsetaadil/etünnüülöstradiolil (2 mg / 0,035 mg), millele järgnesid drospirenoon/etünnüülestradiol ja desogestreel/etünnüülestradiol. See oli oodatud tulemus, kui arvestada tsüproterooni, drospirenooni ja desogestreeli antiandrogeensete omaduste erinevusi. Tsüproterooni antiandrogeenne toime on kõige tugevam.

Cochrane'i hirsutismi ravi analüüsi kaasati üheksa kliinilist uuringut.

Tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) efektiivsust võrreldes platseeboga hinnati ainult ühes uuringus. Selles uuringus täheldati hirsutismi sümptomite olulist subjektiivset paranemist, kuid uuring ei hõlmanud objektiivseid hindamisi.

Mis puudutab võrdlusi teiste raviviisidega, siis tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) kasutamisel hirsutismi ravis ei täheldatud kliinilisi erinevusi võrreldes teiste ravimitega (spironolaktoon, finasteriid, GnRH analoogid, ketokonasool). Ainus erinevus kliinilistes ravitulemites oli Ferriman Gallwey (FG) skoori oluline paranemine pärast 12kuulist ravi, kui tsüproteroonatsetaati võrreldi flutamiidiga.

b. Seborröa

Seborröad on uuritud eelkõige akne kontekstis. Tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) toime seborröa sümptomitele nagu rasune nahk ja rasused juuksed ilmneb pärast 3–4 menstruaaltsükli pikkust ravi ja on rohkem väljendunud pikemaajalise ravi korral. Sarnaselt akne raviga varieerub sümptomite paranemise protsent eri uuringutes ja onoleb toimete hindamise meetoditest.

c. Androgeenne alopeetsia

Andmed tsüproteroonatsetaadi/etünüülöstradioli efektiivsuse kohta androgeense alopeetsia korral, välja arvatud toimemehhanism, piirduvad ühe väikese uuringuga (DeCecco, L. jt 1987), milles täheldati väheseid kasulikke toimeid.

d. Androgeensete tunnusteta akne

Androgeensete tunnusteta akne ravis on tsüproteroonatsetaadi/etünüülöstradioli ühes uuringus võrreldud süsteemse antibiootikumi tetratsükliiniga ja leitud, et mõlema ravimi efektiivsus oli sarnane (Greenwood, R. jt 1985). Kaks uuringut (A18566, 2004, Palombo-Kinne, E. jt 2009), milles tsüproteroonatsetaadi/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) võrreldi dienogesti sisaldava kombineeritud suukaudse rasestumisvastase ravimiga ja norgestimaati sisaldava kombineeritud suukaudse rasestumisvastase ravimiga, näitasid samuti sarnast efektiivsust.

Kahes uuringus võrreldi tsüproteroonatsetaadi/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) levonorgestreeli/etünüülöstradioliga. Tulemused näitasid, et pärast kuuekuulist ravi oli tsüproteroonatsetaadi/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) efektiivsus suurem ja statistiliselt olulisel määral parem kui levonorgestrelil/etünüülöstradiolil.

Hiljutine Cochrane'i analüüs (Arowojolu, A. O. jt 2012), milles hinnati kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite efektiivsust akne korral, näitas, et olemasolevad andmed on rasestumisvastaste ravimite võrdleva efektiivsuse erinevuste üle otsustamiseks liiga piiratud. Siiski järeldasid autorid neile kättesaadavate parimate tõendite alusel, et tsüproteroonatsetaati sisaldavad ravimid olid akne ravis paremad kui levonorgestreeli sisaldavad ravimid, et akne ravi tsüproteroonatsetaadiga andis paremaid tulemusi kui ravi desogestreeliga, ehkki eri uuringute tulemused olid vastukäivad, ja et drospirenooni sisaldav ravi oli efektiivsem kui norgestimaati või nomegestroolatsetaati sisaldav ravi, aga vähem efektiivne kui ravi tsüproteroonatsetaadiga.

e. Rasestumisvastane toime

Tsüproteroonatsetaadi/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) rasestumisvastast toimet on enne müügiloa andmist uuritud mitmes uuringus. Üldine Pearli indeks tsüproteroonatsetaadi/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) kasutamisel oli ulatuslikus kliinilises uuringus 0,12 ning ülemine 95% usalduspiir 0,44. Need arvutuslikud väärtused vastavad naistel kasutatavate steroidsete rasestumisvastaste ravimite kliinilise uurimise juhendis sätestatud nõuetele².

Tabel 1. Pearli indeks tsüproteroonatsetaadi/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) kliinilise uuringu andmete alusel (uuring 8186, Aydinlik jt 1990)

	Rasestumisvastase meetodi ebaõnnestumine	Kokku
Tsükliite arv	20 746*	21 196
Raseduste arv	0	2
Pearli indeks	0	0,1226647
Kahepoolne 95% usaldusvahemik	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

* Arvutuskäik: tsükliite üldarv (n = 21 196) miinus tsükliite arv, mille korral ravimit ei võetud (n = 450).

² Naistel kasutatavate steroidsete rasestumisvastaste ravimite kliinilise uurimise juhend. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1. (2005).

Lisaks on tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) rasestumisvastast efektiivsust uuritud Euroopa aktiivse järelevalve uuringus (European Active Surveillance – EURAS). Pearl indeksite võrdlus EURASis näitas, et tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) Pearl indeks oli 0,37 (95% usaldusvahemik 0,19–0,65), mis oli võrreldav teiste müügiloa saanud kombineeritud rasestumisvastaste ravimite tulemusega (vahemik 0,48–0,63).

Järeldused efektiivsuse kohta

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee võttis arvesse kõiki kumulatiivseid efektiivsus- ja ohutusandmeid, mis esitati akne, seborröa, hirsutismi ja alopeetsia näidustustel. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee viitas ka olemasolevatele andmetele tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite hormonaalse rasestumisvastase toime kohta. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee on arvamisel, et tsüproteroonatsetaadi/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite kasulikkus mõõduka kuni raske androgeentundliku akne (koos seborröaga või ilma) ja/või hirsutismi ravis viljakas eas naistel on jätkuvalt suurem kui kaasnevad riskid. Akne raviks tuleks neid ravimeid kasutada üksnes pärast seda, kui lokaalne ravi või süsteemne antibiootikumravi ei ole andnud tulemust. Alopeetsia puhul otsustas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee väga väheste efektiivsusandmete tõttu, et kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole soodne, mistõttu neid ravimeid ei tohiks enam sellel näidustusel kasutada.

Riski vähendamise meetmed

Ühe osana riski vähendamise meetmetest võttis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee vastu ajakohastatud näidustuse, milles võetakse arvesse kõiki andmeid ja tuuakse selgesti välja haigusseisundid, mille korral need ravimid on näidustatud.

Venoosse ja arteriaalse trombemboolia riski kohta leidis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et on vaja tagada, et müügiloa saanud ravimite puhul rakendatakse kogu asjaomast teavet ravimite ohutu kasutamise kohta, ja seetõttu leppis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee kokku kõigi asjakohaste venoosse trombemboolia /ATE riski käsitlevate lõikude sõnastuse.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee kinnitas arstidele suunatud infokirja (DHPC), et teavitada neid hindamise tulemustest ja ajakohastatud näidustusest ning rõhutada trombemboolia juhtude riski.

Samuti leppis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee kokku vajaduses esitada kõnealuste ravimite kohta riskijuhtimiskava, sest neil ravimitel ei ole Euroopa Liidus kehtivat riskijuhtimiskava.

Lisaks nõudis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et koos riskijuhtimiskavaga tuleb esitada ravimikasutamisuuringu protokoll, mille eesmärk on neid ravimeid välja kirjutavate arstide representatiivsetes rühmades paremini kirjeldada nende ravimite väljakirjutamise praktikat tavapärase kliinilise kasutamise kontekstis ning hinnata peamisi ravimite väljakirjutamise põhjusi.

Veel nõudis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et koos riskijuhtimiskavaga tuleb esitada müügiloa väljastamise järgse ohutusuuringu (PASS) protokoll, mille eesmärk on hinnata riski vähendamise meetmete tõhusust.

Lõpetuseks nõudis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et koos riskijuhtimiskavaga tuleb esitada arstidele mõeldud teavitusmaterjal venoosse ja arteriaalse trombemboolia riskide kohta ning patsientidele mõeldud materjal, et suurendada nende teadlikkust venoosse ja arteriaalse trombemboolia sümptomitest. See oli ka üks põhipunkte, mida eksperdirühm oma kohtumisel ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomiteele soovitas.

Kasulikkuse ja riski tasakaal

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee otsustas, et tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on soodne, sest kasulikkus mõõduka kuni raske androgeentundliku akne (koos seborröaga või ilma) ja/või hirsutismi ravis viljakas eas naistel on jätkuvalt suurem kui kaasnevad riskid. Akne raviks tuleks neid ravimeid kasutada üksnes pärast seda, kui lokaalne ravi või süsteemne antibiootikumravi ei ole andnud tulemust. Lisaks märkis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et kõnealustel ravimitel on hormonaalne rasestumisvastane toime, mistõttu nende samaaegne kasutamine mõne teise hormonaalse rasestumisvastase ravimiga on vastunäidustatud. Peale selle leppis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee trombemboolia juhtude riski vähendamiseks kokku veel muudes ravimiteabe muudatustes, täiendavates ravimiohutuse järelevalve meetmetes ja riski vähendamise meetmetes. Alopeetsia puhul otsustas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee kõiki olemasolevaid ohutusandmeid, eelkõige trombemboolia raskete juhtude riski arvesse võttes ja väga väheste efektiivsusandmete tõttu, et kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole soodne, mistõttu neid ravimeid ei tohiks enam sellel näidustusel kasutada.

Üldine järeldus ja müügilubade tingimused

Võttes arvesse ülaltoodud esildise hindamisaruandes kirjeldatud asjaolusid, soovib ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et:

- a. müügiloo hoidjad peaksid spondeerima müügiloo väljastamise järgset ohutusuringut ja uuringu tulemuste järelhindamist;
- b. müügiloo hoidjad peaksid võtma riski vähendamise meetmed;
- c. müügilubasid tuleks muuta.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee leidis, et vaja on arstidele suunatud infokirja (DHPC), kus neid teavitataks käesoleva hindamise tulemustest.

Samuti soovitas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et müügiloo hoidjad peaksid kolme kuu jooksul pärast käesolevat menetlust käsitleva otsuse vastuvõtmist esitama täieliku riskijuhtimiskava. Koos riskijuhtimiskavaga tuleb esitada ravimikasutamisuuringu protokoll, mille eesmärk on neid ravimeid välja kirjutavate arstide representatiivsetes rühmades paremini kirjeldada nende ravimite väljakirjutamise praktikat tavapärase kliinilise kasutamise kontekstis ning hinnata peamisi ravimite väljakirjutamise põhjusi.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee sedastas, et tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal mõõduka kuni raske androgeentundliku akne (koos seborröaga või ilma) ja/või hirsutismi ravis viljakas eas naistel on jätkuvalt soodne, kui ravimiteabesse viiakse sisse piirangud, hoiatused ja muud muudatused ning võetakse kokkulepitud täiendavad ravimiohutuse järelevalve meetmed ja riski vähendamise meetmed.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitusel alused

Võttes arvesse, et

- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohast menetlust tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite puhul;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee vaatas läbi kõik olemasolevad tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite andmed, mis pärinesid kliinilistest uuringutest, farmakoepidemioloogilistest uuringutest, avaldatud artiklitest ja

turustamisjärgsest kogemusest, ning samuti huvirühmade esitatud andmed, mis puudutavad eelkõige trombemboolia juhte;

- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee kinnitas tsüproteroonatsetaati/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite teadaolevat trombemboolia riski ning soovitas trombemboolia juhtude sümptomite ning riskitegurite selget esiletoomist ravimiteabes;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee arutas samuti kõiki kumulatiivseid efektiivsus- ja ohutusandmeid, mis olid esitatud akne, seborröa, hirsutismi ja alopeetsia näidustusel;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee viitas ka olemasolevatele andmetele tsüproteroonatsetaati/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite hormonaalse rasestumisvastase toime kohta;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee on arvamusel, et tsüproteroonatsetaati/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite kasulikkus mõõduka kuni raske androgeentundliku akne (koos seborröaga või ilma) ja/või hirsutismi ravis viljakas eas naistel on jätkuvalt suurem kui kaasnevad riskid. Akne raviks tuleks neid ravimeid kasutada üksnes pärast seda, kui lokaalne ravi või süsteemne antibiootikumravi ei ole andnud tulemust;
- samuti leidis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et olemasolevaid ohutusandmeid arvestades peavad tsüproteroonatsetaati/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavad ravimid kasulikkuse ja riski soodsa tasakaalu säilitamiseks olema vastunäidustatud patsientidel, kellel on anamneesis venoosne tromboos või kellel on selleks pärilik eelsoodumus. Lisaks rõhutas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et neid ravimeid ei tohi kasutada samal ajal koos teiste hormonaalsete rasestumisvastaste ravimitega. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitas teha ka ravimiteabes lisamuudatused, sealhulgas selle kohta, et ravi jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt hinnata, arvestades, et sümptomite vähenemiseks kulub vähemalt kolm kuud;
- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee sedastas, et tuleb võtta täiendavad riski vähendamise meetmed, näiteks teabematerjal patsientidele ja arstidele. Samuti nõudis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee ravimikasutamisuuringu läbiviimist, mille eesmärk on kõnealuseid ravimeid välja kirjutavate arstide representatiivsetes rühmades paremini kirjeldada nende ravimite väljakirjutamise praktikat tavapärase kliinilise kasutamise kontekstis. Veel nõudis ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et tuleb läbi viia müügiloa väljastamise järgne ohutusuuring (PASS), mille eesmärk on hinnata riski vähendamise meetmete tõhusust;
- alopeetsia puhul otsustas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt kõiki olemasolevaid ohutusandmeid, eelkõige trombemboolia raskete juhtude riski arvesse võttes ja väga väheste efektiivsusandmete tõttu, et kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole soodne, mistõttu neid ravimeid ei tohiks enam sellel näidustusel kasutada.

Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107j lõike 3 kohaselt soovitab ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee häälteenamusega, et:

- a. müügiloa hoidjad peaksid spondeerima müügiloa väljastamise järgset ohutusuuringut ja uuringu tulemuste järelhindamist ning ravimikasutamisuuringut (vt IV lisa – müügilubade tingimused);
- b. müügiloa hoidjad peaksid võtma riski vähendamise meetmeid;
- c. tsüproteroonatsetaati/etünüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite müügilubasid (vt I lisa) tuleb muuta (III lisa sätetatud ravimiteabe muudatuste kohaselt).

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma otsus

Tutvunud ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee 16. mai 2013. aasta soovitusel, jõudis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k lõigete 1 ja 2 kohaselt otsusele, et tsüproteroonatsetaati/etünnüülöstradioli (2 mg / 0,035 mg) sisaldavate ravimite (mille kohta on III lisas esitatud ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohased osad) müügilubade tingimusi tuleb muuta IV lisas esitatud tingimuste kohaselt.