

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio soggette a condizioni

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio soggette a condizioni

Il gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh), in considerazione della raccomandazione del Comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza (PRAC) formulata in data giovedì 16 maggio 2013 riguardante i medicinali contenenti ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg), condivide la sua raccomandazione come nel seguito indicato:

Sintesi generale della valutazione scientifica del(i) prodotto(i) medicinale(i) contenente(i) ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg) da parte del PRAC

Nel gennaio 2013 l'agenzia dei medicinali francese (ANSM) ha preso la decisione di sospendere la commercializzazione dei medicinali contenenti ciproterone acetato/etinilestradiolo (CPA/EE) (2 mg/0,035 mg) in Francia entro tre mesi. L'ANSM ha ritenuto che il rischio di tromboembolia venosa e arteriosa (TEV e TEA) fosse superiore ai benefici relativi al trattamento dell'acne.

Alla luce di quanto sopra, il 4 febbraio 2013 la Francia ha richiesto al PRAC di valutare ai sensi dell'articolo 107i della direttiva 2001/83/CE¹ i timori suddetti riguardanti la tromboembolia e il suo impatto sul rapporto rischi/benefici per i medicinali contenenti ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg) e di fornire la sua opinione in merito alle misure necessarie a garantire un uso sicuro ed efficace di tali prodotti e all'eventuale necessità di mantenere, variare, sospendere o revocare la relativa autorizzazione all'immissione in commercio.

Il ciproterone acetato esercita il suo effetto anti-androgeno bloccando i recettori per gli ormoni androgeni. Esso riduce anche la sintesi di androgeni mediante un meccanismo a feedback negativo sull'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

Il prodotto è stato autorizzato per la prima volta in Germania nel 1985 e, successivamente, nel resto dei paesi dell'UE. La formulazione relativa all'indicazione dei medicinali contenenti ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg) varia tra i diversi Stati membri dell'UE. In generale, i medicinali contenenti ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg) sono stati autorizzati per il trattamento di sintomi androgenici nelle donne, quali ad esempio gravi forme di acne, la seborrea e forme lievi d'irsutismo. In alcuni Stati membri sono stati anche autorizzati per il trattamento dell'alopecia androgenetica.

L'associazione ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg) agisce simultaneamente da contraccettivo ormonale.

È noto che i medicinali contenenti ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg) aumentano il rischio di eventi tromboembolici (ET). Nel luglio del 2002, il Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) ha discusso in merito all'aumento dei rischi tromboembolici venosi (TEV) e tromboembolici arteriosi (TEA), pervenendo alla conclusione che l'uso del ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg) deve essere limitato tenendo in considerazione la possibilità di insorgenza di eventi tromboembolici. La formulazione concordata dal PhVWP è stata interamente implementata solo in 11 Stati membri.

Gli eventi tromboembolici sono eventi avversi che si verificano solitamente a carico di una vena della gamba (trombosi venosa profonda). Quando la condizione non viene diagnosticata e non si inizia alcun trattamento, o quando la trombosi non mostra alcun chiaro sintomo, il coagulo può spostarsi fino a raggiungere il circolo polmonare (embolia polmonare) o quello cerebrale (embolia cerebrale). La

¹ Relazione di valutazione francese del febbraio 2013, Fondamenti per l'avvio della procedura ai sensi dell'articolo 107i della Direttiva 2001/83/EC sul ciproterone/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg) presentata da ANSM, Francia

diagnosi errata è una possibilità concreta dato che l'ET ha sintomi indefiniti ed è un evento raro nella popolazione delle giovani donne sane. Nell'insieme, la TEV può essere fatale nell'1-2% dei casi.

Fattori di rischio noti per la TEV includono un'anamnesi di TEV, la gravidanza, traumi, interventi chirurgici, l'immobilizzazione (ad es. dopo chirurgia o lunghi voli), l'obesità e il fumo (ovvero tutte situazioni di uno stato protrombotico). Esistono inoltre alcuni difetti trombofilici ereditari responsabili di un aumento del rischio. Nelle informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti EE [ad es., contraccettivi orali combinati (COC)], si raccomanda pertanto di effettuare una valutazione dell'anamnesi personale e familiare di TEV prima di prescrivere tali prodotti.

È stato dimostrato che il rischio di TEV è massimo durante il primo anno di utilizzo dei contraccettivi ormonali o in seguito alla ripresa del trattamento dopo un periodo di interruzione di almeno un mese (Dinger et al., 2007). Dopo un periodo iniziale di rischio più elevato (il primo anno), quest'ultimo si riduce assestandosi a un livello costante.

Per il trattamento dell'acne da lieve a moderata, in assenza di stato iperandrogenico, si utilizzano le terapie topiche. Esse includono l'uso di benzoilperossido, retinoidi, antibiotici, acido salicilico e acido azelaico. I trattamenti alternativi per l'acne da moderata a grave sono rappresentati dagli antibiotici a lungo termine (topici o sistemici), dai cheratolitici e retinoidi (topici o sistemici, con i noti rischi di teratogenicità e soggetti a un piano di prevenzione della gravidanza e a regolari test di funzionalità epatica). Inoltre, esistono altri trattamenti farmacologici alternativi noti per i sintomi androgenici gravi (in particolare per l'irsutismo).

Sicurezza clinica

Il PRAC ha revisionato tutti i dati disponibili dagli studi clinici, dagli studi farmacoepidemiologici, dalla letteratura pubblicata, dall'esperienza post-immissione in commercio relativi alla sicurezza dei medicinali contenenti ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg), così come le tesi delle parti interessate in particolare riguardo agli eventi tromboembolici.

a. Eventi tromboembolici

Studi clinici

Per la valutazione degli effetti tromboembolici venosi e arteriosi evidenziati nel corso di studi clinici condotti con l'associazione CPA/EE, vengono in questa sede discussi solo gli studi che hanno documentato l'insorgenza di eventi avversi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto originale ha sponsorizzato 10 sperimentazioni cliniche di fase-III fornendo informazioni sulla sicurezza di questi medicinali. Il numero totale delle pazienti trattate in questi studi ammonta a 2 455.

Con l'eccezione del rapporto di studio A158, non è stato riportato alcun caso di TEV o TEA nelle pazienti partecipanti alle 10 sperimentazioni cliniche condotte con l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) sponsorizzate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Nello studio A158, una paziente trattata con la combinazione CPA/EE ha sviluppato TEV.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha condotto una revisione sistematica della letteratura scientifica (data limite: 14 febbraio 2013) su MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File e BIOSIS Previews in merito agli studi clinici riguardanti le malattie cardiovascolari e l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Non è stato riportato alcun evento tromboembolico venoso o arterioso o cardiovascolare nel corso dello studio in alcuno dei 118 studi clinici identificati e descritti nella letteratura scientifica.

Studi di vigilanza sulla sicurezza post-immissione in commercio

Sono attualmente in corso due studi su vasta scala di vigilanza post-immissione in commercio che producono dati secondari relativi all'uso di medicinali contenenti l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Questi studi (INAS-OC e INAS-SCORE) esaminano rispettivamente la sicurezza dei farmaci contraccettivi orali combinati YAZ (3 mg di drospirenone/0,020 mg di etinilestradiolo) e Qlaira (dienogest/estradiolo valerato, regime di dosaggio a scalare). Le preparazioni ormonali contenenti CPA/EE (2 mg/0,035 mg) sono parte dei bracci comparatori in questi studi. In entrambi gli studi, nel corso della fase di baseline, tutte le donne reclutate alle quali era stato prescritto un contraccettivo orale sono state interrogate in merito al motivo di tale prescrizione (dopo aver ricevuto la prescrizione). A causa della natura osservazionale di questi due studi, che confrontano contraccettivi orali combinati di recente immissione nel mercato con un gruppo comparatore, non vi era alcun vincolo in relazione alla scelta di specifiche combinazioni ormonali orali per il gruppo comparatore. Negli studi, i professionisti sanitari hanno reclutato utilizzatrici dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) poiché in molti paesi europei tale associazione (2 mg/0,035 mg) viene impiegata per la contraccezione in pazienti che richiedono un trattamento per le affezioni cutanee dipendenti dagli androgeni.

INAS-OC

INAS-OC è uno studio prospettico, osservazionale, di sorveglianza attiva diretto a valutare il rischio dell'uso a breve e a lungo termine di YAZ (3 mg di drospirenone/0,020 mg di etinilestradiolo), Yasmin (3 mg di drospirenone/0,030 mg di etinilestradiolo) e di contraccettivi orali e CPA/EE (2 mg/0,035 mg), condotto in 6 paesi europei e negli Stati Uniti. Gli esiti di principale interesse sono gli eventi cardiovascolari, in particolare l'incidenza di TEV e TEA, durante l'uso della contraccezione orale. È stato reclutato nello studio un totale di 1 672 utilizzatrici di preparazioni contenenti l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg), che rappresentano il 7,5% della popolazione complessiva dello studio.

In questo studio, circa il 60% delle donne alle quali era stata prescritta una preparazione contenente CPA/EE ha riportato nel questionario condotto nella fase di baseline che la prescrizione dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) era dovuta all'acne e/o alla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Questo a dispetto del fatto che i criteri di arruolamento dello studio erano diretti a selezionare in modo preponderante pazienti nelle quali la contraccezione avrebbe dovuto essere il motivo originale per la consultazione. Il fatto che le donne abbiano ricordato il collegamento con l'acne o la PCOS suggerisce che la necessità del trattamento di affezioni cutanee o dell'iperandrogenismo delle singole pazienti era stata discussa in modo specifico durante la visita, giustificando la prescrizione dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

INAS-SCORE

Lo studio INAS-SCORE è stato avviato dopo l'introduzione sul mercato di Qlaira (dienogest/estradiolo valerato, regime di dosaggio a scalare) in Europa (settembre 2009) e USA (ottobre 2010) ed è uno studio di sicurezza prospettico, osservazionale, post-approvazione, condotto in Austria, Francia, Germania, Italia, Polonia, Svezia, Regno Unito e USA. Lo studio (attualmente in corso) cerca di valutare i rischi associati all'uso a breve e a lungo termine di Qlaira (dienogest/estradiolo valerato, regime di dosaggio a scalare) e dei contraccettivi orali e include l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Nello studio è stato reclutato un totale di 1094 donne utilizzatrici di preparazioni contenenti CPA, rappresentanti il 5,5% della popolazione complessiva dello studio sulla base del 6° rapporto provvisorio dello studio stesso.

In questo studio quasi il 67% delle donne alle quali erano state prescritte preparazioni contenenti CPA ha ricordato, in seguito alla discussione con il proprio medico, che la prescrizione individuale era stata formulata per il trattamento dell'acne e/o della PCOS, indicando che l'affezione cutanea era stata

discussa durante il consulto ed era menzionata come la ragione principale della prescrizione dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha commentato che i dati di questi due studi indicano che, anche quando la ragione principale del consulto è quasi certamente la contraccezione, nel 63% dei casi la prescrizione dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) poteva essere collegata dalle stesse pazienti all'acne e/o ad altre condizioni iperandrogeniche. Per accertare la veridicità di questa percentuale sarebbe necessario interrogare direttamente il medico responsabile della prescrizione. Nessuno studio ha raccolto tali dati e pertanto, nell'interpretare i dati, è necessario tener conto di questa limitazione nel progetto dello studio.

Studi di coorte

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito un esame generale di 6 studi di coorte (dei quali 2 con analisi aggiuntive caso-controllo nidificate) e 7 studi caso-controllo per la valutazione del rischio di TEV associato alla combinazione CPA/EE e di uno studio di coorte per la valutazione del rischio di TEA associato a CPA/EE. In questi studi il rischio di TEV tra le utilizzatrici dell'associazione CPA/EE è stato confrontato con il rischio di TEV associato al non-uso e con quello associato a diversi tipi di contraccettivi orali combinati (COC). Non sono stati presentati dati di sicurezza comparativi nei confronti di prodotti autorizzati per il trattamento di acne/irsutismo/PCOS.

Nessuno degli studi riporta informazioni sul tasso di mortalità da TEV tra le utilizzatrici dell'associazione CPA/EE, tranne lo studio di Seaman 2003 dal quale risulta che nessuno dei 179 eventi di TEV, inclusi i 23 eventi registrati in pazienti utilizzatrici dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg), è stato fatale.

Alcuni studi osservazionali hanno valutato il rischio di TEV associato all'uso della combinazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Gli studi mostrano una considerevole variabilità nel rischio relativo rispetto al non-uso o all'uso di altri COC e nel rischio assoluto di TEV. Studi recenti hanno riportato che il rischio di TEV (idiopatica) in utilizzatrici dell'associazione CPA/EE è maggiore rispetto a quello registrato per utilizzatrici di COC contenenti levonorgestrel o di COC convenzionali, a basso contenuto di estrogeni (<50 µg) (Vasilakis-Scaramozza & Jick 2001, Seaman *et al.*, 2003). Studi successivi (Lidegaard *et al.* 2003, Seaman *et al.* 2004), di cui il secondo affronta la questione del confondimento, hanno concluso che il rischio assoluto di TEV tra le donne che assumono l'associazione CPA/EE non è significativamente superiore al rischio incorso da donne che assumono COC. Studi più recenti di valutazione del rischio di TEV in utilizzatrici di diversi COC e dell'associazione CPA/EE (inclusi Lidegaard 2009, Hylckama 2009) presentavano importanti difetti metodologici (omissione di dati per fattori confondenti) che hanno fatto sollevare dubbi circa la validità delle loro conclusioni. Inoltre, i profili di utilizzo dell'associazione CPA/EE e dei COC per la contraccezione orale possono differire in modo significativo.

L'interruzione e la ripresa del trattamento sono probabilmente più frequenti per l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) che è indicata per il trattamento di malattie dipendenti dagli androgeni come l'acne, e per le quali l'etichetta del prodotto indica che l'assunzione del farmaco può essere interrotta in seguito al miglioramento dei sintomi e può essere ripresa in caso di recidiva. Come è stato dimostrato da dati recenti, la ripresa o una variazione del trattamento con COC in seguito a interruzione sono associate a un eccesso di rischio. Nell'insieme, non esiste alcuna prova conclusiva di un maggiore rischio di TEV associato alla combinazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) rispetto ai COC, inclusi quelli contenenti levonogestrel.

Studi epidemiologici hanno suggerito un'associazione tra l'uso di COC in generale e un aumento del rischio di malattie trombotiche e tromboemboliche arteriose, come l'infarto del miocardio, e di incidenti cerebrovascolari. Tali eventi avvengono raramente. Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere potenzialmente fatali o avere un esito fatale. Esistono solo dati rari sulle malattie trombotiche e tromboemboliche arteriose associate all'uso della combinazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) o di

ciproterone acetato da solo. In uno studio recente (Lidegaard, 2012) le analisi comparative del rischio relativo di ictus trombotico e infarto del miocardio associato all'uso di vari progestinici, incluso il levonorgestrel, e al non-uso rivelano che tale rischio è della stessa entità e non mostra differenze tra diversi progestinici. Inoltre, in merito al confronto tra l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) e il non-uso, non è stato neanche raggiunto un livello di significatività statistica.

Segnalazioni post-immissione in commercio

È noto che gli eventi tromboembolici rappresentano rare reazioni avverse ai farmaci associate all'uso di preparazioni contenenti estrogeni-progestinici, tra cui l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto originale ha presentato le informazioni riguardanti gli eventi tromboembolici nelle relazioni periodiche di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) relative all'associazione CPA/EE. Nell'ultimo PSUR (periodo di segnalazione 01 giugno 2011 – 31 maggio 2012, DLP: 31 maggio 2012), la frequenza delle segnalazioni relative a tutti gli eventi trombotici/tromboembolici (arteriosi, venosi e non specificati) ricevute nel periodo di segnalazione suddetto era pari a 1,3 su 100 000 donne all'anno. Rispetto alla frequenza delle corrispondenti segnalazioni durante i precedenti sei periodi di PSUR, variabile tra 0,8 e 1,5 per 100 000 donne all'anno, non esiste alcuna evidenza di un aumento complessivo nella frequenza delle segnalazioni di eventi trombotici/tromboembolici. La frequenza di segnalazione è inferiore all'incidenza di TEV in base a quanto riportato da studi epidemiologici.

Per il periodo intercorrente tra l'introduzione sul mercato mondiale dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) e il 30 gennaio 2013, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ricevuto da fonti di tutto il mondo segnalazioni di 968 casi [gravi (93%) e non-gravi (7%), confermati clinicamente (85%) e non confermati clinicamente (15%)] di eventi trombotici/tromboembolici indipendentemente dalla loro natura (arteriosa, venosa e non specificata) avvenuti in pazienti di sesso femminile. Uno di questi 968 casi segnalati proviene dalla sperimentazione clinica ME94162 / AI58. Questi 968 casi comprendono il 7% del numero totale di segnalazioni di reazioni avverse al farmaco ricevute complessivamente fino al 30 gennaio 2013 (n = 13,875 in totale).

L'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) è stata prescritta secondo l'indicazione (ovvero sintomi androgenici) nel 40% dei casi e al di fuori delle indicazioni approvate nel 31% (come contraccettivo o per irregolarità mestruali). Nel 30% dei casi non era nota l'indicazione per la prescrizione.

Il tasso complessivo di segnalazioni spontanee in tutto il mondo per tutti i casi per i quali viene segnalato un qualsiasi evento trombotico/tromboembolico è pari a 1,3 su 100.000 donne all'anno. La stima si basa sull'esposizione globale delle pazienti calcolata in misura di 75 417 345 donne all'anno e 968 segnalazioni di ET provenienti da tutto il mondo.

L'età è stata riportata per 877 pazienti su 968 (90,6%). Le pazienti avevano tra 13 e 63 anni (media di 27 anni, mediana di 25 anni) al momento dell'evento. 88 (9,1%) segnalazioni di reazioni avverse al farmaco si riferivano a pazienti di età inferiore a 18 anni, 639 (66%) pazienti avevano tra i 18 e i 35 anni di età e 150 (15,5%) segnalazioni si riferivano a pazienti di età superiore ai 35 anni. Non è stata riferita l'età in 91 pazienti (9,4%).

Sono stati riferiti peso e altezza per 258 (26,7%) pazienti su 968. L'IMC per queste pazienti era compreso tra 15 e 54 (media 24, mediana 23), mentre è stato documentato un IMC superiore a 30 kg/m² in 33 (3,4%) di queste segnalazioni.

La maggior parte delle segnalazioni proveniva da pazienti di età compresa tra 18 e 35 anni (66%). Questo dato non indica un'incidenza più elevata in questa fascia di età, ma solo un tasso di segnalazioni più alto in questa stessa fascia, poiché l'esposizione delle pazienti non è stata fornita per categorie di età.

Farmaci concomitanti

In 879 casi di ET (90,8%) su 968, l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) rappresentava l'unico farmaco sospettato. L'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) è spesso usata in combinazione con una dose di ciproterone di 10 mg (CPA 10 mg) in differenti dosaggi giornalieri per aumentare gli effetti anti-androgeni. Pertanto, i casi di segnalazioni di reazione avverse di ET ottenuti da fonti di tutto il mondo comprendono anche i casi occorsi in relazione all'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) in combinazione con CPA 10 mg [n = 48 (5% casi in totale)]. La terapia combinata con CPA/EE e CPA 10 mg presenta un diverso profilo di sicurezza come si riflette nell'etichettatura di CPA 10 mg.

Inoltre, l'uso concomitante di un altro contraccettivo ormonale riportato come farmaco sospetto aggiuntivo è stato documentato in 21 (2,2%) segnalazioni di casi di ET; 20 pazienti avevano assunto in modo concomitante diversi COC ed è stato riportato un caso di uso concomitante di dispositivo intrauterino (IUD) (sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel).

Inoltre, per 20 (2,1%) pazienti è stato riportato l'uso concomitante di farmaci sospettati, quali citalopram, talidomide, olanzapina, agenti antineoplastici, natalizumab, metilprednisolone succinato di sodio, antibiotici o isotretinoina.

Casi non-fatali

In 892 casi (92,1%) su 968 sono stati segnalati ET non-fatali in associazione all'uso della combinazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg), dei quali 760 confermati clinicamente. Questo dato si traduce in un tasso di segnalazione spontanea globale di 1,2 segnalazioni di ET non-fatale su 100 000 donne all'anno, associato all'uso della combinazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Casi fatali

In totale, 76 segnalazioni di reazioni avverse al farmaco (7,9%) su 968 rappresentate da ET hanno riportato esiti fatali; di tali segnalazioni, effettuate da consumatori, 66 erano confermate clinicamente mentre 10 non erano confermate clinicamente.

Questo dato si traduce in un tasso di segnalazione spontanea globale di 0,10 segnalazioni di ET fatale su 100 000 donne all'anno, associato all'uso della combinazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Tra queste 76 segnalazioni, in 67 (88,2%) casi è stata riportata embolia polmonare con o senza trombosi venosa profonda (TVP) o trombosi non specificata, 8 (10,5%) segnalazioni hanno descritto eventi cerebrali e in 1 caso (1,3%) sono stati riportati eventi di dispnea, coagulazione intravascolare disseminata e disturbi circolatori in un contesto d'insufficienza multi-organo, insufficienza epatica acuta, coma epatico, insufficienza midollare, sepsi micotica, polmonite e istiocitosi ematofagica in una paziente donna con condizione di abuso d'alcol, leucemia mieloide acuta, polichemioterapia e terapie antibiotiche. Non esiste alcun caso di segnalazione di TEA con esito fatale.

Eventi tromboembolici arteriosi

In un totale di 52 casi (5,4%) su 968 consultati sono stati segnalati uno o più eventi di TEA in associazione all'uso della combinazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Questo dato si traduce in un tasso di segnalazione di 0,07 reazioni avverse al farmaco su 100 000 donne all'anno associate all'uso della combinazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg). La stima si basa su un'esposizione delle pazienti calcolata in misura di 75 417 345 donne all'anno e 52 segnalazioni di eventi embolici e trombotici arteriosi provenienti da tutto il mondo.

Non esiste alcun caso di segnalazione di TEA con esito fatale.

Eventi tromboembolici venosi

In un totale di 789 (81,5%) su 968 casi consultati sono stati segnalati uno o più eventi di TEV in associazione all'uso della combinazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Questo dato si traduce in un tasso di segnalazione di 1,05 reazioni avverse al farmaco su 100.000 donne all'anno associate all'uso della combinazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg). La stima si basa su un'esposizione delle pazienti calcolata in misura di 75.417.345 donne all'anno e di 789 segnalazioni di eventi embolici e trombotici venosi provenienti da tutto il mondo.

Informazioni ricevute dopo la data limite del 30 gennaio 2013

In seguito all'attenzione prestata dai media dopo l'avvio della procedura di deferimento, sono state reciprocamente presentate diverse segnalazioni. Oltre ai 968 casi di ET presentati nell'analisi principale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ricevuto da fonti provenienti da tutto il mondo un totale di 175 segnalazioni di casi [tutti gravi, confermati clinicamente (38,3%, n=67 in totale) e non confermati clinicamente (61,7%, n=108 in totale)] di eventi trombotici/tromboembolici (ET) indipendentemente dalla loro natura (arteriosa, venosa e non specificata) avvenuti in pazienti donne in associazione al trattamento con la combinazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg). In 15 di questi 175 casi è stato riportato un esito fatale (4 segnalazioni di consumatori confermate clinicamente e 11 segnalazioni di consumatori non confermate clinicamente).

Il numero totale di casi aggiornato al 6 marzo 2013 ammonta a 1143 segnalazioni di ET.

Il tasso complessivo di segnalazioni spontanee in tutto il mondo per tutti i casi relativi a qualsiasi evento ET al data lock point (DLP) del 6 marzo 2013 è stimato pari all'1,5 su 100 000 donne all'anno, di cui 1,4 di segnalazioni di ET non fatali su 100 000 donne all'anno, e 0,1 di segnalazioni di eventi di ET fatali su 100 000 donne all'anno, associate al trattamento con la combinazione CPA/EE [91 casi fatali (8%) in totale su 1143 casi].

In conclusione, gli eventi tromboembolici sono reazioni avverse al farmaco note associate all'uso di preparazioni contenenti estrogeni-progestinici. Un aumento del rischio di eventi trombotici/tromboembolici (che possono essere fatali nell'1-2% dei casi) è elencato nel Core company data sheet (CCDS) relativo all'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Inoltre il PRAC ha raccomandato di riportare le informazioni relative alla variazione o ripresa del trattamento nel paragrafo riguardante i disturbi circolatori. In modo più specifico, l'eccesso di rischio di TEV è massimo durante il primo anno di assunzione dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) o in seguito alla ripresa o alla variazione del trattamento dopo un intervallo di non assunzione di almeno un mese.

b. Uso al di fuori delle indicazioni approvate

L'uso al di fuori delle indicazioni approvate è stato definito secondo le indicazioni terapeutiche per l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg), dal momento che le dichiarazioni relative alle indicazioni contenute nell'RPC differiscono da paese a paese sulla base delle risposte delle autorità sanitarie nazionali alla revisione del prodotto condotta nel 2002 da parte del Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) dell'EMA.

L'uso al di fuori delle indicazioni approvate identificherebbe principalmente la prescrizione dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) come contraccettivo in pazienti senza alcuna esigenza di trattamento dell'acne. Sono stati consultati diversi database.

I dati di prescrizione dell'IMS hanno un valore limitato poiché non includono una categoria di "contraccezione in assenza di acne". Inoltre, i dati non forniscono informazioni sistematiche

sull'anamnesi clinica della paziente (ad es. storia di acne o sintomi iperandrogenici) o sui risultati clinici, dal momento che i medici tendono a riportare solo le minime informazioni obbligatorie richieste dall'IMS. Questa omissione d'informazioni può essere essenziale per la valutazione dei reali motivi relativi alla scelta di un prodotto rispetto a un altro da parte dei medici prescrittori.

I dati promozionali di Cegedim mostrano il 32% di utilizzo solo a scopo contraccettivo, mentre i dati di Longitudinal rivelano il 3,4% di uso solo a scopo contraccettivo; i dati del pannello Pharmalink per la Germania mostrano il 53% di uso a scopo contraccettivo, di cui il 75% presenta quale motivo di assunzione l'acne e il 25% altri motivi.

È necessario notare che la sindrome ovarica policistica (PCOS), menzionata dagli operatori sanitari come indicazione, riflette l'uso dell'associazione CPA/EE per il trattamento dei sintomi della PCOS correlati agli androgeni quali l'acne o l'irsutismo.

I dati IMS Prescriptions Insight Data per la Francia (analisi rischi/benefici dell'ANSM, 5 febbraio 2013) suggeriscono che i medicinali contenenti l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) sono prescritti a scopo contraccettivo.

Ciò si verifica nel 54% sul 60% di prescrizioni scritte da medici generici (ovvero il 32,4% di tutte le prescrizioni) e nel 75% sul 36% di prescrizioni scritte da ginecologi (27,8% di tutte le prescrizioni), implicando che circa il 60% di tutte le prescrizioni francesi per l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) si riferisce all'uso a scopo contraccettivo, che in Francia costituirebbe uso fuori dalle indicazioni raccomandate, tenuto conto che in questo paese l'unica indicazione prevista per la prescrizione è rappresentata dall'acne.

Due studi su vasta scala di vigilanza successiva all'immissione in commercio attualmente in corso (INAS-OC e INAS-SCORE) apportano dati secondari sull'uso dell'associazione CPA/EE. Questi studi esaminano rispettivamente la sicurezza dei contraccettivi orali combinati YAZ (3 mg di drospirenone/0,020 mg di etinilestradiolo) e Qlaira (dienogest/estradolo valerato, regime di dosaggio a scalare). Le preparazioni ormonali contenenti l'associazione CPA/EE erano parte dei bracci comparatori in questi studi.

Questi studi hanno fornito alcune informazioni riguardanti l'uso dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) a scopo contraccettivo.

Nello studio INAS-OC risulta il 28,1% di uso a scopo contraccettivo, su un totale di 1 672 utilizzatrici di preparazioni contenenti CPA reclutate nello studio, rappresentanti il 7,5% della popolazione complessiva dello studio. In questo studio, circa il 60% delle donne alle quali era stata prescritta una preparazione contenente CPA ha riportato nel questionario condotto nella fase di baseline che la prescrizione dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) era dovuta all'acne e/o alla PCOS.

Nello studio INAS-SCORE risulta il 20,2% di uso a scopo contraccettivo, su un totale di 1 094 utilizzatrici di preparazioni contenenti CPA, che rappresenta il 5,5% della popolazione complessiva dello studio.

I dati di questi due studi indicano che, anche quando la ragione principale del consulto è quasi certamente la contraccezione, nel 63% dei casi la prescrizione dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) può essere collegata dalle stesse pazienti all'acne e/o ad altre condizioni iperandrogeniche.

Risulta evidente che, rispetto alle indicazioni attualmente approvate nell'UE, si osserva un uso al di fuori delle indicazioni approvate. Secondo i dati IMS del 2012 registrati in 16 paesi europei, la percentuale di prescrizioni dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) per l'acne varia tra lo 0 e il 54%, con un valore mediano del 9%. Il PRAC ha considerato tutti i dati precedenti per i medicinali contenenti l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) e ha raccomandato chiarimenti sulle indicazioni dei prodotti.

Conclusioni sulla sicurezza

In conclusione il PRAC ha considerato tutti i dati attualmente disponibili sulla sicurezza per i medicinali contenenti l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) e ha raccomandato che questi prodotti siano controindicati in pazienti con un'anamnesi positiva o con una predisposizione ereditaria per la trombosi venosa. Inoltre il PRAC ha posto in rilievo che la somministrazione di questi prodotti non deve essere concomitante a quella di altri contraccettivi ormonali e che la necessità di prosecuzione del trattamento deve essere periodicamente rivalutata considerando che il tempo di sollievo dai sintomi è di almeno tre mesi.

Efficacia clinica

I medicinali contenenti l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) hanno effetti anti-androgeni. Gli effetti sull'irsutismo e sulla seborrea sono stati principalmente studiati nel contesto del trattamento dell'acne e/o della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).

L'efficacia sull'acne da moderata a grave con o senza seborrea e/o irsutismo è stata dimostrata in più di 30 sperimentazioni sponsorizzate e non-sponsorizzate, incluse sperimentazioni comparative, sperimentazioni non controllate e studi pilota, in pazienti donne con affezioni cutanee sensibili agli androgeni. Il tempo di sollievo dei sintomi è di almeno tre mesi e gli effetti sono più pronunciati con una durata di trattamento maggiore.

a. Trattamento dell'irsutismo

Per il solo trattamento dell'irsutismo (principalmente in pazienti affette da PCOS), 13 studi hanno dimostrato l'efficacia dell'associazione rispetto ad altri trattamenti. Uno studio pubblicato recentemente volto a confrontare le associazioni CPA/EE (2 mg/0,035 mg), drospirenone/EE e desogestrel/EE ha dimostrato che dopo 6 mesi questi medicinali erano ugualmente efficaci; tuttavia, dopo 12 mesi, l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) dimostrava il massimo effetto anti-androgeno, seguita da drospirenone/EE e da desogestrel/EE, che rivelava l'effetto più debole. Si tratta di un risultato atteso alla luce delle differenze tra proprietà anti-androgene di ciproterone, drospirenone e desogestrel. Il ciproterone ha la più forte attività anti-androgena.

Nell'analisi Cochrane sul trattamento dell'irsutismo, sono stati qualificati per l'inclusione nove studi clinici. Solo uno studio ha valutato l'efficacia dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) rispetto al placebo. In tale studio si osservava un significativo miglioramento soggettivo dell'irsutismo; tuttavia non è stata condotta alcuna valutazione oggettiva.

Rispetto alle altre opzioni di trattamento medico, non è stata rilevata alcuna differenza clinica nell'irsutismo quando è stata confrontata l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) con altri medicinali (spironolattone, finasteride, analoghi del GnRH, ketoconazolo). L'unica differenza riscontrata in merito all'esito clinico era un punteggio Ferriman Gallwey (FG) significativamente migliorato a 12 mesi nel confronto tra il ciproterone acetato e la flutamide.

b. Seborrea

La seborrea è stata principalmente valutata nel contesto dell'acne. L'effetto dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) sui sintomi seborroici, quali cute e capelli grassi, inizia dopo 3-4 cicli di trattamento e i risultati sono più marcati nel trattamento prolungato. In modo simile al trattamento dell'acne, le percentuali di miglioramento variano a seconda dello studio e dipendono dai metodi applicati per valutarne gli effetti.

c. Alopecia androgenetica

I dati sull'efficacia dell'associazione CPA/EE nell'alopecia androgenetica, eccetto per il meccanismo di azione, sono limitati a un piccolo studio (DeCecco L *et al.*, 1987) in cui sono stati notati alcuni limitati effetti benefici.

d. Acne senza caratteristiche androgeniche

Riguardo all'acne senza caratteristiche androgeniche, uno studio ha confrontato l'associazione CPA/EE con l'antibiotico sistemico tetraciclina e ha dimostrato un'efficacia simile (Greenwood R, *et al.*, 1985). Anche altri due studi (A18566, 2004, Palombo-Kinne E, *et al.*, 2009) volti a confrontare l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) con contraccettivi orali combinati contenenti dienogest e contraccettivi orali combinati contenenti norgestimato hanno dimostrato un'efficacia simile.

Due studi hanno confrontato l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) con l'associazione levonorgestrel/EE (LNG/EE). I risultati indicano che dopo 6 mesi di trattamento l'efficacia dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) era superiore e significativamente migliore dal punto di vista statistico rispetto all'associazione LNG/EE.

La recente analisi di Cochrane (Arowojolu, AO. *et al.*, 2012), che ha valutato l'efficacia dei contraccettivi orali combinati nel trattamento dell'acne, ha riportato che per quanto riguarda le differenze comparative tra l'efficacia dei contraccettivi, i dati erano troppo limitati per poter dedurre qualsiasi confronto conclusivo. Tuttavia, sulla base delle migliori evidenze disponibili, gli autori hanno concluso che: il trattamento contenente ciproterone acetato ha procurato un miglioramento dell'acne di maggior rilievo rispetto al trattamento contenente levonorgestrel; il trattamento con ciproterone acetato ha mostrato esiti dell'acne migliori rispetto a quello con desogestrel, ma gli studi hanno prodotto risultati conflittuali; infine, il trattamento contenente drospirenone sembrava essere più efficace rispetto al trattamento contenente norgestimato o nomegestrolo acetato ma meno efficace rispetto al trattamento con ciproterone acetato.

e. Effetto contraccettivo

L'effetto contraccettivo dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) è stato indagato in diversi studi al momento dell'autorizzazione. L'indice di Pearl globale per l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) in un'ampia sperimentazione clinica era 0,12 con un limite superiore di confidenza al 95% pari a 0,44. I calcoli hanno soddisfatto i requisiti delle Linee guida relative alle indagini cliniche sui contraccettivi steroidei nelle donne².

Tabella 1 Indice di Pearl basato su dati della sperimentazione clinica condotte con l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) (Studio 8186, Aydinlik *et al.*, 1990)

	Insuccesso del metodo	Totale
numero di cicli	20 746*	21 196
numero di gravidanze	0	2
indice di Pearl	0	0,1226647
intervallo di confidenza del 95% a due code	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

*calcolato come il numero totale di cicli (n=21.196) meno il numero dei cicli in cui è stata omessa l'assunzione (n=450).

² Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1., (2005)

Inoltre l'effetto contraccettivo dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) è stato studiato in uno studio europeo di sorveglianza attiva (EURAS). Il confronto tra gli indici di Pearl nello studio EURAS ha dimostrato che l'indice di Pearl dell'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) era 0,37 (I.C al 95% pari a 0,19-0,65), paragonabile a quello ottenuto per i contraccettivi combinati approvati (variabile tra 0,48 e 0,63).

Conclusioni sull'efficacia

Il PRAC ha considerato tutti i dati cumulativi di efficacia e di sicurezza sottoposti per le indicazioni di acne e seborrea, di irsutismo e alopecia. Sono stati anche rilevati i dati disponibili in merito all'effetto contraccettivo ormonale dei medicinali contenenti l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Il PRAC è del parere che nel trattamento dell'acne da moderata a grave correlata a sensibilità agli androgeni (con o senza seborrea) e/o dell'irsutismo nelle donne in età fertile, i benefici dei medicinali contenenti l'associazione CPA/EE (2 mg/0,035 mg) continuano a superare i rischi. Per il trattamento dell'acne, i medicinali dovrebbero essere usati solo dopo l'insuccesso della terapia topica o dei trattamenti antibiotici sistemici. Per la condizione dell'alopecia, considerata la limitata disponibilità dei dati di efficacia, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici non è favorevole e pertanto questi medicinali non devono essere più indicati per questa indicazione terapeutica.

Misure di minimizzazione dei rischi

Come parte delle misure di minimizzazione dei rischi, il PRAC ha adottato un'indicazione aggiornata che tiene conto di tutti i dati e ha chiarito le condizioni in cui questi prodotti sono indicati.

Alla luce dei rischi di TEV e TEA, il PRAC ha considerato la necessità di garantire che per i prodotti autorizzati vengano riportate tutte le informazioni rilevanti per l'uso sicuro degli stessi e che vi sia concordanza in merito alle diciture utilizzate in tutti i pertinenti paragrafi relativi al rischio di TEV/TEA.

Il PRAC ha approvato una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) volta a trasmettere l'esito della presente revisione, a comunicare agli operatori sanitari le indicazioni aggiornate e a evidenziare il rischio di eventi tromboembolici.

Il PRAC ha inoltre concordato la necessità di presentare un piano di gestione dei rischi poiché, per questi medicinali, non è in atto alcun piano di gestione dei rischi nell'UE.

Inoltre il PRAC ha richiesto che, nell'ambito della presentazione del piano di gestione dei rischi, venga fornito un protocollo di studio relativo a uno studio sull'utilizzo dei medicinali, allo scopo di caratterizzare al meglio, in gruppi rappresentativi di prescrittori, le procedure di prescrizione per questi medicinali durante il loro uso clinico tipico e di valutare le ragioni principali della prescrizione.

Inoltre il PRAC ha richiesto che, nell'ambito della presentazione del piano di gestione dei rischi, venga presentato il protocollo di un PASS per valutare l'efficacia delle attività di minimizzazione dei rischi.

Infine il PRAC ha richiesto la presentazione, assieme al piano di gestione dei rischi, di materiale formativo sui rischi di TEV e TEA destinato ai medici prescrittori e di materiale formativo sulla conoscenza dei sintomi di TEV e TEA destinato alle pazienti. Ciò rappresentava anche uno dei punti principali che la riunione del gruppo di esperti ha raccomandato al PRAC.

Rapporto rischi/benefici

Il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg) è favorevole poiché nel trattamento dell'acne da moderata a grave correlata alla sensibilità agli androgeni (con o senza seborrea) e/o dell'irsutismo nelle donne in età fertile, i benefici continuano a superare i rischi. Per il trattamento dell'acne, i medicinali dovrebbero

essere usati solo dopo l'insuccesso della terapia topica o dei trattamenti antibiotici sistemici. In aggiunta, il PRAC ha rilevato che questi medicinali hanno effetti contraccettivi ormonali e pertanto è controindicato l'uso concomitante di altri contraccettivi ormonali. Inoltre il PRAC ha concordato in merito ad altre modifiche delle informazioni sul prodotto, a ulteriori attività di farmacovigilanza e a misure di minimizzazione dei rischi al fine di affrontare il rischio di eventi tromboembolici. Per la condizione dell'alopecia, alla luce dei dati sulla sicurezza complessivamente disponibili, in particolare in relazione al rischio di eventi tromboembolici gravi, e considerata la limitata disponibilità dei dati di efficacia, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici non è favorevole e pertanto questi medicinali non devono essere più indicati per questa indicazione terapeutica.

Conclusioni generali e condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Il PRAC, in considerazione delle questioni stabilite nella relazione di valutazione di deferimento allegata, raccomanda che

- a. i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sponsorizzino uno studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione insieme alla valutazione di follow up dei risultati di tale studio;
- b. i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio applichino le misure di minimizzazione dei rischi;
- c. le autorizzazioni all'immissione in commercio siano modificate.

Il PRAC ha considerato la necessità di una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) per trasmettere l'esito della presente revisione.

Il PRAC ha anche raccomandato che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenti un piano di gestione dei rischi (RMP) completo entro 3 mesi dalla decisione di questa procedura. Deve inoltre essere presentato, come parte dell'RMP, il protocollo dello studio sull'utilizzo dei medicinali allo scopo di caratterizzare al meglio, in gruppi rappresentativi di prescrittori, le procedure di prescrizione per questi prodotti durante il loro uso clinico tipico e di valutare le ragioni principali della prescrizione.

Il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg) nel trattamento dell'acne da moderata a grave correlata a sensibilità agli androgeni (con o senza seborrea) e/o dell'irsutismo in donne in età fertile rimane favorevole se sottoposto alle restrizioni, alle avvertenze, alle ulteriori variazioni delle informazioni sul prodotto, alle attività di farmacovigilanza aggiuntive e alle ulteriori misure di minimizzazione dei rischi concordate.

Motivazioni per la raccomandazione del PRAC

Considerando che

- Il PRAC ha considerato la procedura ai sensi dell'articolo 107i della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg).
- Il PRAC ha revisionato tutti i dati disponibili dagli studi clinici, dagli studi farmacoepidemiologici, dalla letteratura pubblicata, dall'esperienza post-immissione in commercio relativi alla sicurezza dei medicinali contenenti ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg), così come le tesi delle parti interessate in particolare riguardo agli eventi tromboembolici.
- Il PRAC ha confermato il noto rischio di tromboembolia dei medicinali contenenti ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg) e ha raccomandato un'etichettatura chiara in merito ai sintomi degli eventi tromboembolici, così come ai fattori di rischio per gli eventi tromboembolici.

- Il PRAC ha inoltre considerato tutti i dati cumulativi di efficacia e di sicurezza presentati per le indicazioni di acne e seborrea, di irsutismo e alopecia.
- Il PRAC ha anche rilevato i dati disponibili in merito all'effetto contraccettivo ormonale dei medicinali contenenti ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg) .
- Il PRAC è del parere che nel trattamento dell'acne da moderata a grave correlata a sensibilità agli androgeni (con o senza seborrea) e/o dell'irsutismo nelle donne in età fertile, i benefici dei medicinali contenenti ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg) continuano a superare i rischi. Per il trattamento dell'acne, i medicinali dovrebbero essere usati solo dopo l'insuccesso della terapia topica o dei trattamenti antibiotici sistemici.
- Il PRAC ha inoltre considerato, alla luce dei dati attualmente disponibili sulla sicurezza, che i medicinali contenenti ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg) debbano essere controindicati in pazienti con un'anamnesi positiva o con una predisposizione ereditaria per la trombosi venosa, allo scopo di mantenere un rapporto rischi/benefici favorevole per le indicazioni sopra riportate. Inoltre il PRAC ha posto in rilievo che la somministrazione di questi prodotti non deve essere concomitante a quella di altri contraccettivi ormonali. Il PRAC ha inoltre raccomandato ulteriori modifiche alle informazioni sul prodotto incluso che la necessità di prosecuzione del trattamento sia periodicamente rivalutata considerando che il tempo di sollievo dai sintomi è di almeno tre mesi.
- Il PRAC ha anche concluso che esiste la necessità di ulteriori misure di minimizzazione dei rischi come l'informazione ai pazienti e agli operatori sanitari. È stato anche considerato uno studio sull'utilizzo dei medicinali per caratterizzare, in gruppi rappresentativi di prescrittori, le procedure di prescrizione per i prodotti durante l'uso clinico tipico. Inoltre il PRAC ha richiesto che sia condotto un PASS per valutare l'efficacia delle attività di minimizzazione dei rischi.
- Per la condizione dell'alopecia, alla luce dei dati sulla sicurezza complessivamente disponibili, in particolare in relazione al rischio di eventi tromboembolici gravi, e considerata la limitata disponibilità dei dati di efficacia, il PRAC ha concluso, in conformità all'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, che il rapporto rischi/benefici non è favorevole e pertanto questi medicinali non devono essere più indicati per questa indicazione terapeutica.

Il PRAC, in conformità all'articolo 107j(3) della direttiva 2001/83/CE, ha raccomandato principalmente che

- a. i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sponsorizzino uno studio sulla sicurezza successivo all'autorizzazione insieme alla valutazione di follow up dei risultati di tale studio (vedere allegato IV – Condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio);
- b. i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio applichino le misure di minimizzazione dei rischi;
- c. le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti ciproterone acetato/etinilestradiolo (2 mg/0,035 mg) (vedere allegato I) siano modificate (in conformità alle modifiche delle informazioni sul prodotto come stabilito nell'allegato III).

Posizione del CMDh

Il CMDh, in considerazione della raccomandazione del PRAC in data 16 maggio 2013 a norma dell'articolo 107k(1) e (2) della direttiva 2001/83/CE, ha raggiunto una posizione in merito alle autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti contenenti ciproterone acetato/etinilestradiolo

(2 mg/0,035 mg) per i quali i paragrafi rilevanti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono stabiliti nell'allegato III e sottoposti alle condizioni stabilite nell'allegato IV.