

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tutkittuaan lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (PRAC) 16. toukokuuta 2013 päivätyn suosituksen, joka koskee syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältäviä lääkevalmisteita, keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMD(h)) yhtyy suositukseen jäljempänä esitetyn mukaisesti.

Tiivistelmä lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (PRAC:n) tieteellisestä arvioinnista, joka koskee syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg / 0,035 mg) sisältävää lääkevalmistetta (sisältäviä lääkevalmisteita)

Ranskan lääkevirasto (ANSM) teki tammikuussa 2013 päätöksen peruuttaa syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat Ranskassa kolmen kuukauden ajaksi. ANSM arvioi laskimo- ja valtimotromboemolian riskin olevan suurempi kuin aknen hoidossa koituvat hyödyt.

Tämän perusteella Ranska pyysi direktiivin 2001/83/EY¹ 107 i artiklan perusteella lääketurvatoiminnan riskinarviointikomiteaa arvioimaan edellä mainitut tromboemboliaa koskevat huolenaiheet ja niiden vaikutuksen syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen sekä antamaan lausunnon turvallisen ja tehokkaan käytön varmistamisessa tarvittavista toimenpiteistä sekä siitä, tulisiko tämän valmisteen myyntilupa säilyttää, tulisiko sitä muuttaa vai tulisiko se peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Syproteroniasetaatin antiandrogeeninen vaikutus syntyy siitä, että se estää androgeenireseptoreita. Se myös vähentää androgeenisynteesiä hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akseliin kohdistuvan kielteisen palautteen takia.

Valmiste hyväksyttiin ensin Saksassa vuonna 1985 ja sen jälkeen muissa EU-valtioissa. Syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävien lääkevalmisteiden käyttöaiheen sanamuoto vaihtelee EU:n jäsenvaltioissa. Yleensä syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävät lääkevalmisteet on hyväksytty naisilla ilmenevien androgeenisten oireiden hoitoon. Tällaisia ovat esimerkiksi aknen vaikeat muodot, seborrea ja hirsutismin lievät muodot. Joissakin jäsenvaltioissa se on hyväksytty myös alopecia androgenica eli miestyypin kaljuuden hoitoon.

Syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) yhdistelmä vaikuttaa samanaikaisesti hormonaalisena ehkäisyinä.

Syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävien lääkevalmisteiden tiedetään lisäävän tromboembolisten tapahtumien riskiä. Heinäkuussa 2002 lääketurvatyöryhmä (PhVWP) keskusteli lisääntyneistä laskimo- ja valtimotromboembolisista riskeistä ja päätti, että syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) käyttöä on rajoitettava tromboembolisten tapahtumien perusteella. Lääketurvatyöryhmän hyväksymää rajoituksen sanamuotoa on noudatettu kokonaisuudessaan ainoastaan 11 jäsenvaltiossa.

Tromboemboliset tapahtumat ovat haittavaikutuksia, jotka ilmenevät tavallisesti säärilaskimossa (syvä laskimotukos). Kun diagnoosia ei tehdä ja kun hoitoa ei aloiteta tai kun tukoksen oireet eivät ole kovin

¹ Ranskan lääkeviraston (ANSM:n) esittämä arviointikertomus "Rationale for the triggering of procedure under Article 107i of Directive 2001/83/EC on cyproterone/ethinylestradiol (2mg/0,035mg)" (perusteet direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaisen, syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältäviä lääkevalmisteita koskevan menettelyn aloittamisesta), helmikuu 2013.

selvät, tukos voi siirtyä ylöspäin keuhkoihin (keuhkoveritulppa) tai aivoihin (aivoveritulppa). Virheelliseen diagnoosiin päätyminen on realistinen mahdollisuus, sillä tromboemboolian oireet ovat hyvin moninaiset, ja se on harvinainen tapahtuma terveiden nuorten naisten keskuudessa. Kaiken kaikkiaan laskimotukos voi johtaa kuolemaan 1–2 prosentissa tapauksista.

Laskimotukoksen tunnettuja riskitekijöitä ovat aiemmin sairastettu laskimotukos, raskaus, trauma, leikkaus, immobilisointi (esimerkiksi leikkauksen jälkeen tai pitkien lentojen aikana), lihavuus ja tupakointi (ts. kaikki protromboottiseen tilaan liittyvät tilanteet). On myös tiettyjä perinnöllisiä hyytymishäiriöitä, jotka lisäävät riskiä. Tämän vuoksi valmisteiden tuotetiedoissa suositellaan, että ennen etinyyliestradiolia sisältävien lääkevalmisteiden (esimerkiksi yhdistelmäehkäisytablettien) määräämistä selvitetään, onko potilaalla tai tämän perheessä ollut aikaisemmin laskimotukoksia.

Laskimotukoksen riskin on osoitettu olevan suurimmillaan ensimmäisenä vuotena sen jälkeen, kun nainen aloittaa hormonaalisen ehkäisyn käytön tai kun nainen aloittaa käytön uudestaan vähintään kuukauden pituisen tauon jälkeen (Dinger ja muut, 2007). Alkuvaiheen suuremman riskin (ensimmäinen vuosi) jälkeen riski pienenee pysyvästi.

Aknen hoidon osalta lievää tai keskivaikeaa aknea, johon ei liity hyperandrogenisuutta, hoidetaan paikallisesti. Hoitovaihtoehtoja ovat bentsoyyliperoksidi, retinoidit, antibiootit, salisyylihappo ja atselaiinihappo. Muita keskivaikean tai vaikean aknen hoitovaihtoehtoja ovat pitkäkestoinen antibioottilääkitys (paikallinen tai systeeminen), keratolytit ja retinoidit (paikallinen tai systeeminen; tunnetun teratogeenisuuden riskin vuoksi on laadittava raskaudenehkäisy suunnitelma ja otettava maksan toimintakokeet säännöllisesti). Vaikeiden androgeenisten oireiden (varsinkin hirsutismin) hoitoon on myös muita tunnettuja lääkehoitoja.

Kliininen turvallisuus

Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot, jotka olivat peräisin kliinisistä tutkimuksista, farmakoepidemiologisista tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta sekä syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävien lääkevalmisteiden markkinoille tulon jälkeen kertyneistä kokemuksista. Lisäksi PRAC arvioi sidosryhmien toimittamat tiedot eritoten tromboemboolisten tapahtumien osalta.

a. Tromboembooliset tapahtumat

Kliiniset tutkimukset

Kun arvioidaan syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia käsitelleissä kliinisissä tutkimuksissa ilmenneitä tromboemboolisia tapahtumia, tässä menettelyssä otetaan huomioon vain ne kliiniset tutkimukset, joissa haittatapahtumia on dokumentoitu.

Alkuperäisen valmisteen myyntiluvan haltija rahoitti kymmenen vaiheen III kliinistä tutkimusta, joista saatiin tietoa näiden lääkevalmisteiden turvallisuudesta. Näissä tutkimuksissa altistuneiden potilaiden lukumäärä on yhteensä 2 455.

Lukuun ottamatta tutkimusraporttia AI58, myyntiluvan haltijan rahoittamissa kymmenessä kliinisessä tutkimuksessa, joissa tarkasteltiin syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää (2 mg/0,035 mg), ei ilmoitettu, että potilailla olisi ollut laskimo- tai valtimotukoksia. Tutkimuksessa AI58 laskimotukos kehittyi yhdelle potilaalle, joka käytti syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää.

Myyntiluvan haltija arvioi tieteellisen kirjallisuuden järjestelmällisesti (lopetuspäivämäärä: 14. helmikuuta 2013) tietokannoissa MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File ja BIOSIS. Arviointi kohdistui kliinisiin tutkimuksiin, joissa tutkittiin kardiovaskulaarisia sairauksia ja syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää (2 mg/0,035 mg). Yhteensä 118 määritetystä kliinisestä tutkimuksesta,

jotka oli kuvattu tieteellisessä kirjallisuudessa, ei ilmoitettu yhtään laskimo- tai valtimoperäistä tromboembolista tai kardiovaskulaarista tapahtumaa tutkimuksen aikana.

Markkinoille tulon jälkeiset turvallisuuden seurantatutkimukset

Saatavilla on kaksi laajaa meneillään olevaa markkinoille tulon jälkeistä seurantatutkimusta, joista saadaan haettavaikutusten ilmaantuvuustietoja sellaisten lääkevalmisteiden käytöstä, jotka sisältävät syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg). Näissä tutkimuksissa (INAS-OC ja INAS-SCORE) tutkitaan yhdistelmäehkäisytablettien Yaz (3 mg drospirenonia ja 0,020 mg etinyyliestradiolia) ja Qlaira (dienogesti ja estradiolivaleraatti, asteittain pienenevä annos -annostelu) turvallisuutta. Näiden tutkimusten vertailuhaaroihin kuuluu hormonivalmisteita, jotka sisältävät syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg). Molemmissa tutkimuksissa kaikilta osallistuneilta naisilta, jotka saivat lääkemääräyksen ehkäisytableteista, kysyttiin syytä lääkemääräykselle lähtötilanteessa (lääkemääräyksen saamisen jälkeen). Nämä kaksi tutkimusta, joissa vertailtiin hiljattain markkinoille tulleita yhdistelmäehkäisytabletteja vertailuryhmän käyttämiin valmisteisiin, olivat luonteeltaan havainnoivia. Siksi vertailuryhmän valmisteita ei rajattu tiettyihin hormoniyhdistelmävalmisteisiin. Terveystieteiden ammattilaiset rekrytoivat tutkimuksiin syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) yhdistelmän käyttäjiä, koska monissa Euroopan maissa tämän yhdistelmän tuotetiedoissa mainitaan ehkäisy androgeenista johtuvien iho-ongelmien vuoksi hoidettavien naisten osalta.

INAS-OC

INAS-OC on prospektiivinen aktiivinen seurantatutkimus (ei-interventiotutkimus), jonka tavoitteena on arvioida lyhyt- ja pitkäkestoisen käytön riskiä seuraavien valmisteiden osalta: Yaz (3 mg drospirenonia/0,020 mg etinyyliestradiolia), Yasmin (3 mg drospirenonia/0,030 mg etinyyliestradiolia) sekä ehkäisytabletit ja syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin yhdistelmä (2 mg/0,035 mg). Tutkimus on toteutettu kuudessa Euroopan maassa ja Yhdysvalloissa. Kardiovaskulaariset tapahtumat, etenkin laskimo- ja valtimotukosten ilmaantuminen ehkäisytablettien käytön aikana, ovat tämän menettelyn kannalta tärkeimpiä tuloksia. Tutkimukseen osallistui yhteensä 1 672 syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävien valmisteiden käyttäjää, mikä vastaa 7,5:tä prosenttia tutkimuksen kokonaispopulaatiosta.

Tässä tutkimuksessa noin 60 prosenttia naisista, joille oli määrätty syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia sisältävä valmiste, ilmoitti lähtötilanteen kyselyssä, että he olivat saaneet lääkemääräyksen syproteroniasetaatti-etinyyliestradioli-yhdistelmävalmisteesta (2 mg/0,035 mg) aknen ja/tai munasarjojen monirakkulataudin (PCOS) vuoksi. Näin oli siitä huolimatta, että tutkimuksen valintakriteereissä painotettiin erityisesti sellaisten potilaiden valintaa, joilla ehkäisy olisi ollut lääkemääräyksen alkuperäinen syy. Se, että naiset mainitsivat aknen tai munasarjojen monirakkulataudin, viittaa siihen, että lääkärin vastaanotolla on keskusteltu yksittäisten naisten iho-ongelmien tai hyperandrogenismin hoidon tarpeesta, mikä on johtanut siihen, että nämä naiset saivat lääkemääräyksen syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin yhdistelmästä (2 mg/0,035 mg).

INAS-SCORE

INAS-SCORE-tutkimus aloitettiin sen jälkeen, kun Qlaira (dienogesti/estradiolivaleraatti, pienenevä annos -annostelu) oli tuotu markkinoille Euroopassa (syyskuussa 2009) ja Yhdysvalloissa (lokakuussa 2010). Se on prospektiivinen myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus (ei-interventiotutkimus), joka on toteutettu Italiassa, Itävallassa, Puolassa, Ranskassa, Ruotsissa, Saksassa, Yhdistyneessä kuningaskunnassa ja Yhdysvalloissa. Paraikaa meneillään olevan tutkimuksen tavoitteena on arvioida Qlairan (dienogesti/estradiolivaleraatti, pienenevä annos -annostelu) ja muiden ehkäisytablettien, myös syproteroniasetaatti-etinyyliestradiolin yhdistelmän (2 mg/0,035 mg) lyhyt- ja pitkäkestoisen käytön riskejä.

Tutkimuksessa oli mukana yhteensä 1 094 syproteroniasetaattia sisältävän valmisteiden käyttäjää. Tämän meneillään olevan tutkimuksen kuudennen väliraportin mukaan tämä vastaa 5,5:tä prosenttia tutkimuksen kokonaispopulaatiosta.

Tässä tutkimuksessa liki 67 prosenttia naisista, joille oli määrätty syproteroniasetaattia sisältäviä valmisteita, muisti terveydenhuollon ammattilaisen kanssa käydyn keskustelun jälkeen, että ensimmäinen lääkemääräys oli kirjoitettu aknen ja/tai munasarjojen monirakkulataudin vuoksi. Tämä viittaa siihen, että iho-ongelmista oli keskusteltu lääkärin vastaanotolla, ja ne mainittiin pääsyyinä syproteroniasetaatti-etinyyliestradioli-yhdistelmävalmisteen (2 mg/0,035 mg) määräämiselle.

Myyntiluvan haltija totesi näistä tutkimuksista saatujen tietojen osoittavan, että vaikka lääkärin vastaanotolle tulemisen ensisijainen syy on erittäin todennäköisesti ehkäisy, 63 prosentissa syproteroniasetaatti-etinyyliestradioli -yhdistelmävalmisteen (2 mg/0,035 mg) lääkemääräyksistä potilaat olivat itse maininneet syyksi myös aknen ja/tai muut hyperandrogeniset tilat. Todellisen suhteen varmistamiseen tarvittaisiin lääkemääräyksen kirjoittaneen lääkärin haastattelu suoraan. Tällaisia tietoja ei ole kerätty missään tutkimuksessa, joten tämä tutkimussuunnitelmaan liittyvä rajoitus on pidettävä mielessä, kun tietoja tulkitaan.

Kohorttitutkimukset

Myyntiluvan haltija toimitti yhteenvedon kuudesta kohorttitutkimuksesta (joista kahdessa oli vielä lisäksi tapaus-verrokki-analyysit) ja seitsemästä tapaus-verrokkitutkimuksesta, joissa arvioitiin syproteroniasetaattiin/etinyyliestradioliin liittyvää laskimotukoksen riskiä, ja yhdestä kohorttitutkimuksesta, jossa arvioitiin syproteroniasetaattiin/etinyyliestradioliin liittyvää valtimotukoksen riskiä. Näissä tutkimuksissa vertailtiin laskimotukoksen riskiä niillä potilailla, jotka käyttivät syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää, ja niillä potilailla, jotka eivät käyttäneet sitä, sekä niillä, jotka käyttivät muuntotyypisiä yhdistelmäehkäisytabletteja. Vertailuun perustuvia turvallisuustietoja ei esitetty sellaisista valmisteista, jotka on rekisteröity aknen, hirsutismin tai munasarjojen monirakkulataudin hoitoon.

Yhdessä näistä tutkimuksista ei ole esitetty tietoja laskimotukokseen liittyvästä kuolleisuudesta syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin käyttäjien keskuudessa. Poikkeuksena on Seamanin tutkimus vuodelta 2003, jossa todetaan, ettei yksikään yhteensä 179 laskimotukostapahtumasta, mukaan luettuina 23 tapausta syproteroniasetaatille ja etinyyliestradiolille (2 mg/0,035 mg) altistuneista, johtanut kuolemaan.

Useissa havainnoivissa tutkimuksissa on arvioitu syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) käyttöön liittyvää laskimotukosriskiä. Tutkimukset osoittavat, että niiden suhteellinen riski vaihtelee varsin paljon, kun sitä verrataan niiden naisten suhteelliseen riskiin, jotka eivät käytä kyseistä yhdistelmää tai jotka käyttävät muita ehkäisytabletteja. Aiemmista tutkimuksista on raportoitu, että (idiopaattisen) laskimotukoksen riski syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin käyttäjillä on suurempi kuin levonorgestreeliä sisältävien ehkäisytablettien tai tavanomaisten, vähän estrogeenia (alle 50 mikrogrammaa) sisältävien ehkäisytablettien käyttäjillä (Vasilakis-Scaramozza & Jick 2001, Seaman ja muut, 2003). Myöhemmissä tutkimuksissa (Lidegaard ja muut, 2003, Seaman ja muut, 2004), joista jälkimmäisessä tarkasteltiin oheistekijöitä, todettiin, että laskimotukoksen absoluuttinen riski syproteroniasetaattia/etinyyliestradiolia käyttävillä naisilla ei ole merkittävästi suurempi kuin muita ehkäisytabletteja käyttävillä naisilla. Uudemmissa tutkimuksissa, joissa arvioitiin laskimotukoksen riskiä erilaisten ehkäisytablettien ja syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin käyttäjillä (myös Lidegaard 2009, Hylckama 2009), oli suuria metodologisia puutteita (oheistekijöitä koskevat tiedot puuttuivat), mikä herättää kysymyksiä tutkimusten johtopäätösten validiteetista. Myös syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin ja ehkäisytablettien käyttötavat voivat vaihdella huomattavasti.

Lääkityksen keskeyttäminen ja uudelleenaloittaminen on todennäköisesti yleisempää naisilla, jotka käyttävät syproteroniasetaattia/etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg). Tämä viittaa androgeenista johtuvien sairauksien, esimerkiksi aknen, hoitoon, sillä lääkkeen myyntipäällysmerkinnöissä mainitaan, että lääkitys voidaan keskeyttää oireiden hävittyä ja aloittaa uudestaan, jos oireet palaavat. Kuten viimeaikaiset tiedot ovat osoittaneet, ehkäisytablettien käytön aloittamiseen tai vaihtamiseen keskeytyksen jälkeen liittyy suurentunut riski. Kaiken kaikkiaan ei ole varmaa näyttöä siitä, että syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) käyttöön liittyy suurentunut laskimotukoksen riski verrattuna muihin ehkäisytabletteihin, myöskään niihin, jotka sisältävät levonogestreeliä.

Epidemiologisten tutkimusten mukaan yleensä ehkäisytablettien käytön ja valtimotromboottisten ja tromboembolisten sairauksien, kuten sydäninfarktin, ja aivoverenkiertohäiriöiden lisääntyneen riskin välillä vaikuttaa olevan yhteys. Näitä tapahtumia ilmenee harvoin. Valtimoiden tromboemboliset tapahtumat voivat olla hengenvaarallisia tai ne voivat johtaa kuolemaan. Tietoja syproteroniasetaattiin ja etinyyliestradioliin (2 mg/0,035 mg) tai pelkästään syproteroniasetaattiin liittyvistä valtimon tromboottisista ja tromboembolisista sairauksista on vain vähän. Äskettäin tehdyssä tutkimuksessa (Lidegaard 2012) vertailevat analyysit (eri progestiinien ja levonogestreelin käyttämiseen/käyttämättä jättämiseen liittyvän tromboottisen halvauksen ja sydäninfarktin suhteellinen riski) olivat samaa suuruusluokkaa, eikä niissä havaittu eroja erilaisten progestiinien välillä. Syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) käyttöön ja käyttämättä jättämiseen liittyvien tulosten osalta ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä.

Markkinoille tulon jälkeiset raportit

Tromboemboliset tapahtumat ovat tunnettuja, joskin harvinaisia haittavaikutuksia, jotka liittyvät estrogeenia ja progestogeenia sisältävien valmisteiden käyttöön. Tämä koskee myös syproteroniasetaattia/etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg).

Alkuperäisen valmisteen myyntiluvan haltija on toimittanut tietoa syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin yhdistelmään liittyviä tietoja tromboembolisista tapahtumista vuotuisissa määräaikaissä turvallisuuksatsauksissa (PSUReissa). Viimeisimmässä määräaikaissä turvallisuuksatsauksessa (raportointiaika 1. kesäkuuta 2011 – 31. toukokuuta 2012, datalukituspaiste: 31. toukokuuta 2012) kaikkien raportointijaksolla vastaanotettujen tromboottisten/tromboembolisten tapahtumien (valtimo- ja laskimotapahtumat sekä määrittelemättömät tapahtumat) ilmoitustiheys oli 1,3 sataatuhatta naisvuotta kohti. Kun tätä lukua verrataan kuuden edellisen PSUR-jakson ilmoitustiheyteen, joka vaihteli välillä 0,8–1,5 sataatuhatta naisvuotta kohti, ei ole näyttöä siitä, että tromboottisten/tromboembolisten tapahtumien ilmoitustiheys olisi kaiken kaikkiaan kasvanut. Ilmoitustiheys on pienempi kuin epidemiologisista tutkimuksista ilmoitettujen laskimotukosten ilmaantuvuus.

Syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin yhdistelmän (2 mg/0,035 mg) maailmanlaajuisen markkinoille tulon ja 30. tammikuuta 2013 välisellä jaksolla myyntiluvan haltija sai kaikkialta maailmasta 968 ilmoitusta (vakavia 93 prosenttia, muita kuin vakavia 7 prosenttia, lääketieteellisesti vahvistettuja 85 prosenttia sekä muita kuin lääketieteellisesti vahvistettuja 15 prosenttia) naispotilailla esiintyneistä tromboottisista/tromboembolisista tapahtumista niiden luonteesta (valtimo- ja laskimotukokset sekä määrittelemättömät tapaukset) riippumatta. Yksi näistä 968 tapauksesta ilmoitettiin kliinisestä tutkimuksesta ME94162 / AI58. Nämä 968 tapauksta muodostavat seitsemän prosenttia kaikista haittavaikutusilmoituksista, jotka oli tehty 30. tammikuuta 2013 mennessä (n = 13 875 yhteensä).

Syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin yhdistelmä (2 mg/0,035 mg) oli määrätty käyttöaiheen mukaisesti (esimerkiksi androgeeniset oireet) 40 prosentissa tapauksista ja käyttöohjeiden vastaisesti

31 prosentissa tapauksista (ehkäisyyn tai kuukautishäiriöiden hoitoon). Lääkemääräyksen syy (käyttöaihe) oli tuntematon 30 prosentissa tapauksista.

Maailmanlaajuinen spontaanien ilmoitusten määrä kaikista tapauksista, joissa ilmoitettiin tromboottisista/tromboembolisista tapahtumista, on kaiken kaikkiaan 1,3 sataatuhatta naisvuotta kohti. Estimaatti perustuu laskelmaan maailmanlaajuisesta potilasaltistuksesta, joka on 75 417 354 naisvuotta ja 968 vastaanotettua ilmoitusta tromboembolisista tapahtumista kautta maailman.

Potilaan ikä ilmoitettiin 877 tapauksessa 968:sta (90,6 prosenttia). Potilaiden ikä oli 13–63 vuotta (keskiarvo 27 vuotta, mediaani 25 vuotta) tapahtumahetkellä. Haittavaikutusilmoituksista 88 prosenttia (9,1 prosenttia) koski alle 18-vuotiaita potilaita, 639 potilasta (66 prosenttia) oli 18–35-vuotiaita, ja 150 ilmoitusta (15,5 prosenttia) koski yli 35-vuotiaita potilaita. Ikää ei ilmoitettu 91 potilaasta (9,4 prosenttia).

Paino ja pituus ilmoitettiin 258 potilaasta (26,7 prosenttia), joita oli yhteensä siis 968. Näiden potilaiden painoindeksi vaihteli välillä 15–54 (keskiarvo 24, mediaani 23), kun taas 33:ssa näistä ilmoituksista (3,4 prosenttia) painoindeksin ilmoitettiin olevan yli 30 kg/m².

Useimmat ilmoitukset koskivat 18–35-vuotiaita potilaita (66 prosenttia). Tämä ei viittaa siihen, että tässä ikäryhmässä ilmenee enemmän haittavaikutuksia, vaan siihen, että ilmoituksia tehdään enemmän tästä ikäryhmästä, koska potilasaltistusta ei ole ilmoitettu ikäryhmittäin.

Samanaikaiset lääkitykset

Tromboemboliatapauksia oli siis yhteensä 968, ja 879 tapauksessa (90,8 prosenttia) syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin yhdistelmä (2 mg/0,035 mg) oli ainoa epäilystä herättävä lääke. Syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää (2 mg/0,035 mg) käytetään usein yhdessä 10 mg:n syproteronilääkityksen kanssa erilaisina päivittäisinä annoksina antiandrogeenisten vaikutusten tehostamiseksi. Näin ollen maailmanlaajuisiin tapauksiin, joista oli tehty ilmoitus tromboembolisista haittavaikutuksista, sisältyy myös sellaisia tapauksia, joissa haittavaikutuksia on esiintynyt lääkeyhdistelmällä syproteroniasetaatti/etinyyliestradioli (2 mg/0,035 mg) ja syproteroniasetaatti 10 mg (n = 48 tapausta yhteensä [5 prosenttia]).

Syproteroniasetaatista/etinyyliestradiolista ja 10 mg:n annoksesta syproteroniasetaattia koostuvan yhdistelmä-lääkityksen turvallisuusprofiili on erilainen kuin 10 mg:n syproteroniasetaatin myyntipäällysmerkinnöissä on kuvattu.

Lisäksi 21:ssä (2,2 prosenttia) ilmoitetuista tromboemboliatapauksista oli dokumentoitu toisen hormonaalisen ehkäisyvalmisteen samanaikainen käyttö toisena epäilystä herättävänä lääkkeenä, ja 20 potilasta käytti samanaikaisesti muita ehkäisytabletteja. Yhdellä potilaalla ilmoitettiin olevan hormonikierukka (kierukka, josta vapautuu levonorgestreeliä).

Lisäksi muita epäilystä herättäviä lääkkeitä (sitalopraami, talidomidi, olantsapiini, antineoplastiset aineet, natalitsumabi, metyyliiprednisoloninatriumsukkinaatti, antibiootit tai isotretinoiini) ilmoitettiin 20 potilaalta (2,1 prosenttia).

Muut kuin kuolemaan johtaneet tapaukset

Yhteensä 968 tapauksesta 892:ssa (92,1 prosenttia) syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) käyttöön liittyneen tromboembolisen tapahtuman ilmoitettiin olevan muu kuin kuolemaan johtanut, ja näistä tapauksista 760 vahvistettiin lääketieteellisesti. Maailmanlaajuisesti tämä tarkoittaa sitä, että sataatuhatta naisvuotta kohti tehdään spontaanisti 1,2 ilmoitusta muusta kuin kuolemaan johtaneesta tromboembolisesta tapahtumasta, joka liittyy syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) käyttöön.

Kuolemaan johtaneet tapaukset

Kaiken kaikkiaan 968 haittavaikutusilmoituksesta, jotka liittyivät tromboembolisiin tapauksiin, 76 tapauksen (7,9 prosenttia) ilmoitettiin johtaneen kuolemaan. Näistä tapauksista 66 vahvistettiin lääketieteellisesti, ja 10 oli muita kuin lääketieteellisesti vahvistettuja kuluttajailmoituksia.

Maailmanlaajuisesti tämä tarkoittaa sitä, että sataatuhatta naisvuotta kohti tehdään spontaanisti 0,10 ilmoitusta kuolemaan johtaneesta tromboembolisesta tapahtumasta, joka liittyy syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) käyttöön. Näistä 76 ilmoituksesta 67:ssä (88,2 prosenttia) ilmoitettiin keuhkoembolia, johon liittyi tai ei liittynyt ilmoitettu syvä laskimotukos tai määrittelemätön tromboosi. Kahdeksassa ilmoituksessa (10,5 prosenttia) kuvattiin aivoverenkiertoon liittyviä tapahtumia, ja yhdessä ilmoituksessa (1,3 prosenttia) hengenahdistusta, disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota ja verenkiertohäiriöitä seuraavien tilojen yhteydessä: monielinvaurio, akuutti maksan vajaatoiminta, maksakooma, luuytimen vajaatoiminta, sienisepsis, keuhkokuume ja hematofaginen histiosytoosi naispotilaalla alkoholin väärinkäytön yhteydessä, akuutti myeloinen leukemia, polykemoterapia ja antibioottilääkitys. Sellaisista tapauksista ei ilmoitettu, joissa valtimotukos olisi johtanut kuolemaan.

Tromboemboliset valtimotapahtumat

Yhteensä 968 tapauksesta 52:ssa (5,4 prosenttia) ilmoitettiin yksi tai useampi valtimotukos, joka liittyi syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) käyttöön.

Maailmanlaajuisesti tämä tarkoittaa sitä, että sataatuhatta naisvuotta kohti tehdään spontaanisti 0,07 haittavaikutusilmoitusta, joka liittyy syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) käyttöön. Estimaatti perustuu laskettuun potilasaltistukseen, joka on 75 417 345 naisvuotta ja 52 kaikkialta maailmasta tullutta ilmoitusta valtimoiden embolisista ja tromboottisista tapahtumista.

Sellaisista tapauksista ei ilmoitettu, joissa valtimotukos olisi johtanut kuolemaan.

Tromboemboliset laskimotapahtumat

Yhteensä 968 tapauksesta 789:ssä (81,5 prosenttia) ilmoitettiin yksi tai useampi laskimotukos, joka liittyi syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) käyttöön.

Maailmanlaajuisesti tämä tarkoittaa sitä, että sataatuhatta naisvuotta kohti tehdään spontaanisti 1,05 haittavaikutusilmoitusta, joka liittyy syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) käyttöön. Estimaatti perustuu laskettuun potilasaltistukseen, joka on 75 417 345 naisvuotta ja 789 kaikkialta maailmasta tullutta ilmoitusta laskimoiden embolisista ja tromboottisista tapahtumista.

Lopetuspäivämäärän (30. tammikuuta 2013) jälkeen saadut tiedot

Lausuntomenettelyn aloittamisen jälkeisen mediahuomion perusteella toimitettiin lukuisia ilmoituksia vastavuoroisesti. Pääanalyysissa esitettyjen 968 tromboemboliatapauksen lisäksi myyntiluvan haltija sai kaikkialta maailmasta yhteensä 175 ilmoitusta tapauksista, joissa naispotilailla esiintyi tromboottisia/tromboembolisia tapahtumia (laskimo- ja valtimotukokset sekä määrittelemättömät tapaukset) syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) käytön yhteydessä. Kaikki tapaukset olivat vakavia, ja ne joko olivat lääketieteellisesti vahvistettuja (38,3 prosenttia, n = 67 yhteensä) tai eivät olleet lääketieteellisesti vahvistettuja (61,7 prosenttia, n = 108 yhteensä). Näistä 175 tapauksesta 15:n ilmoitettiin johtaneen kuolemaan (4 lääketieteellisesti vahvistettua tapausta ja 11 muuta kuin lääketieteellisesti vahvistettua kuluttajailmoitusta). Päivitetty tapausten kokonaismäärä 6. maaliskuuta 2013 mennessä on siis 1 143 ilmoitusta tromboembolisista tapahtumista.

Maailmanlaajuisesti tehtyjen spontaanien ilmoitusten kokonaismääräksi (kaikki tapaukset, joista ilmoitettiin jokin tromboembolinen tapahtuma) datalukituspisteeseen 6. maaliskuuta 2013 mennessä arvioidaan 1,5 sataatuhatta naisvuotta kohti; muita kuin kuolemaan johtaneita ilmoituksia

tromboembolisista tapahtumista tehdään 1,4 sataatuhatta naisvuotta kohti, ja kuolemaan johtaneita ilmoituksia tehdään 0,1 sataatuhatta naisvuotta kohti syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin käyttöön liittyvänä (91 kuolemaan johtanutta tapausta (8 prosenttia) yhteensä 1 143 tapauksesta).

Tromboemboliset tapahtumat ovat siis tunnettuja haittavaikutuksia, jotka liittyvät estrogeenia ja progestogeenia sisältävien valmisteiden käyttöön. Perustietolomakkeessa (core company data sheet, CCDS) on mainittu tromboottisten/tromboembolisten tapahtumien suurentunut riski (joka voi johtaa kuolemaan 1–2 prosentissa tapauksista) syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) osalta.

Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) suosittelee, että verenkiertohäiriöitä koskevaan kohtaan lisätään maininta lääkkeen vaihtamiseen tai uudelleenaloittamiseen liittyvistä verenkiertohäiriöistä. Tarkemmin sanottuna laskimotukoksen lisääntynyt riski on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, kun nainen aloittaa syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) käytön tai kun hän aloittaa sen käytön uudelleen tai vaihtaa siihen vähintään kuukauden mittaisen ehkäisytablettittoman jakson jälkeen.

b. Käyttöohjeista poikkeava käyttö

Käyttöohjeista poikkeava käyttö määriteltiin syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) käyttöaiheiden perusteella, koska valmisteyhteenvedoissa esitetyt käyttöaiheet vaihtelevat maittain sen mukaan, miten kansalliset terveysturvaviranomaiset ovat reagoineet Euroopan lääkeviraston lääketurvatyöryhmän (PhVWP:n) arviointiin, joka tehtiin valmisteen osalta vuonna 2002.

Käyttöohjeista poikkeava käyttö tarkoittaa ensisijaisesti syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) määräämistä ehkäisyä varten potilaille, joilla ei ole aknen hoitamisen tarvetta. Menettelyssä tutkittiin useita tietokantoja.

IMS:n lääkemääräystietojen käyttöarvo on rajallinen, koska niissä ei ole kategorioita ”ehkäisy, kun potilaalla ei ole aknea”. Tiedoista ei saada myöskään järjestelmällistä tietoa potilaan sairaushistoriasta (esimerkiksi aiemmin sairastetusta aknesta tai hyperandrogenisista oireista) tai kliinisistä löydöksistä, koska lääkärit ovat taipuvaisia täyttämään IMS:n tietokantaan vain pakolliset vähimmäistiedot. Nämä puuttuvat tiedot olisivat hyvin tärkeitä, jotta voitaisiin arvioida, mitkä ovat lääkkeen määrääjien todelliset motiivit, kun he valitsevat tietyn valmisteen jonkin toisen sijasta.

Cegedimin tietokannan Promotional data -tietojen mukaan 32 prosentissa valmistetta on käytetty vain ehkäisyyn, kun taas Longitudinal data -tietojen mukaan 3,4 prosentissa valmistetta on käytetty vain ehkäisyyn. Pharmalink Panelin tiedot Saksan osalta osoittavat, että 53 prosentissa valmistetta on käytetty ehkäisyyn, ja tästä määrästä 75 prosentissa syyksi on ilmoitettu akne ja 25 prosentissa muut syyt.

Todettakoon, että munasarjojen monirakkulatauti (PCOS), jonka terveydenhuollon ammattilaiset ovat maininneet käyttöaiheeksi, kuvastaa sitä, että syproteroniasetaattia/etinyyliestradiolia käytetään monirakkulataudin androgeenisista johtuvien oireiden, kuten aknen tai hirsutismin, hoitoon.

IMS:n lääkemääräyksiä koskevat seurantatiedot Ranskan osalta (ANSM:n tekemä hyöty-riskisuhteen arviointi, 5. helmikuuta 2013) viittaavat siihen, että syproteroniasetaattia/etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältäviä lääkkeitä määrätään ehkäisyä varten.

Näin oli 54 prosentissa yleislääkärin kirjoittamista lääkemääräyksistä, joita oli yhteensä 60 prosenttia (eli 32,4 prosenttia kaikista lääkemääräyksistä) ja 75 prosentissa gynekologien kirjoittamista lääkemääräyksistä, joita taas oli 36 prosenttia (27,8 prosenttia kaikista lääkemääräyksistä). Tämä viittaa siihen, että noin 60 prosenttia kaikissa Ranskassa kirjoitetuista lääkemääräyksistä, jotka

koskivat syproteroniasetaattia/etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg), liittyy ehkäisyyn, jolloin sitä on pidettävä käyttöohjeista poikkeavana käyttönä, sillä ainoa käyttöaihe Ranskassa on aknen hoito.

Kahdesta laajasta meneillään olevasta, markkinoille tulon jälkeisestä seurantatutkimuksesta (INAS-OC ja INAS-SCORE) saadaan haittavaikutusten ilmaantuvuutta koskevaa tietoa syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin käytöstä. Näissä tutkimuksissa tutkitaan yhdistelmäehkäisytablettien Yaz (3 mg drospirenonia ja 0,020 mg etinyyliestradiolia) ja Qlaira (dienogesti ja estradiolivaleraatti, asteittain pienenevä annos -annostelu) turvallisuutta. Näiden tutkimusten vertailuhaaroihin kuuluu hormonivalmisteita, jotka sisältävät syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg).

Näistä tutkimuksista saadaan myös jonkin verran tietoa syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) käytöstä ehkäisyvalmisteena.

INAS-OC-tutkimuksessa 28,1 prosenttia käytöstä liittyy ehkäisyyn; tutkimukseen osallistui yhteensä 1 672 syproteroniasetaattia sisältävien valmisteiden käyttäjää. Tämä edustaa 7,5:tä prosenttia tutkimuksen kokonaispopulaatiosta. Tässä tutkimuksessa noin 60 prosenttia naisista, joille oli määrätty syproteroniasetaattia sisältävä valmiste, ilmoitti lähtötilanteen kyselyssä, että he olivat saaneet lääkemääräyksen syproteroniasetaatti-etinyyliestradioli-yhdistelmävalmisteesta (2 mg/0,035 mg) aknen ja/tai munasarjojen monirakkulataudin (PCOS:n) vuoksi.

INAS-SCORE-tutkimuksessa 20,2 prosenttia käytöstä liittyy ehkäisyyn; tutkimukseen osallistui yhteensä 1 094 syproteroniasetaattia sisältävien valmisteiden käyttäjää. Tämä edustaa 5,5:tä prosenttia tutkimuksen kokonaispopulaatiosta.

Näistä tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että vaikka lääkärin vastaanotolle tulemisen ensisijainen syy on lähes varmasti ehkäisy, 63 prosentissa syproteroniasetaatti-etinyyliestradioli-yhdistelmävalmisteiden (2 mg/0,035 mg) lääkemääräyksistä potilaat olivat itse maininneet syyksi myös aknen ja/tai muut hyperandrogeeniset tilat.

On selvää, että EU:ssa tällä hetkellä hyväksyttyihin käyttöaiheisiin nähden on havaittavissa myös käyttöohjeista poikkeavaa käyttöä. IMS:n keräämien, vuotta 2012 koskevien ja 16:sta Euroopan maasta saatujen tietojen mukaan syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) määräämisen prosenttiosuus aknen hoidossa vaihtelee välillä 0–54 prosenttia, ja mediaani on yhdeksän prosenttia. Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) arvioi kaikki edellä mainitut tiedot syproteroniasetaattia/etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävistä lääkevalmisteista ja suositteli, että valmisteiden käyttöaiheita selvennetään.

Turvallisuutta koskevat johtopäätökset

PRAC arvioi siis kaikki tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot syproteroniasetaattia/etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuudesta ja suositteli, että näiden valmisteiden käytön on oltava vasta-aiheista potilailla, joilla on ollut aiemmin laskimotukos tai joilla on siihen perinnöllinen alttius. Lisäksi PRAC tähdensi sitä, ettei näitä valmisteita saa käyttää samanaikaisesti muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa. Lisäksi hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisin väliajoin, kun otetaan huomioon, että oireiden häviämiseen kuluva aika on vähintään kolme kuukautta.

Kliininen teho

Syproteroniasetaattia/etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävillä lääkevalmisteilla on antiandrogeenisia vaikutuksia. Hirsutismiin ja seborreaan liittyviä vaikutuksia on tutkittu pääasiassa aknen ja/tai munasarjojen monirakkulataudin (PCOS:n) hoidon yhteydessä.

Naisilla, joilla on androgeenista johtuvia iho-ongelmia, teho keskivaikean ja vaikean aknen hoidossa, kun siihen liittyy tai ei liity seborrea ja/tai hirsutismi, on osoitettu yli 30 rahoitetussa ja muussa tutkimuksessa, mukaan luettuina vertailevat tutkimukset, vertailemattomat tutkimukset ja esitutkimukset. Oireiden häviämiseen kuluva aika on vähintään kolme kuukautta, ja vaikutukset ovat sitä selvemmät, mitä kauemmin hoito kestää.

a. Hirsutismin hoito

Pelkän hirsutismin hoidossa (useimmiten munasarjojen monirakkulatautia sairastavilla potilailla) teho muihin lääkkeisiin verrattuna on osoitettu 13 tutkimuksessa. Vähän aikaa sitten julkaistu tutkimus, jossa vertailtiin syproteroniasetaattia/etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) ja drospirenonia/etinyyliestradiolia sekä desogestreeliä/etinyyliestradiolia, osoitti, että kuuden kuukauden hoidon jälkeen nämä lääkevalmisteet olivat yhtä tehokkaita, mutta 12 kuukauden jälkeen syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) antiandrogeeninen vaikutus oli voimakkain. Toiseksi voimakkain oli drospirenoni/etinyyliestradioli, ja heikoin oli desogestreeli/etinyyliestradioli. Tämä on odotuksenmukaista syproteronin, drospirenonin ja desogestreelin antiandrogeenisten ominaisuuksien eroihin nähden. Syproteronilla on voimakkain antiandrogeeninen vaikutus.

Hirsutismin hoitoa käsittelevään Cochrane-katsaukseen kelpuutettiin yhdeksän kliinistä tutkimusta. Vain yhdessä tutkimuksessa vertailtiin syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) tehoa lumelääkkeeseen. Tämän tutkimuksen mukaan hirsutismin subjektiivinen paraneminen oli huomattavaa, mutta objektiivista arviointia ei kuitenkaan tehty.

Muihin lääkkeellisiin hoitovaihtoehtoihin verrattuna hirsutismin osalta ei havaittu kliinisiä eroja, kun syproteroniasetaattia/etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) verrattiin muihin lääkevalmisteisiin (spironolaktoni, finasteridi, GnRH-analogit, ketokonatsoli). Ainoa ero kliinisessä tuloksessa oli huomattavasti parantunut Ferriman Gallwey (FG) -pisteytys 12 kuukauden kohdalla, kun syproteroniasetaattia verrattiin flutamidiin.

b. Seborrea

Seborreaa on arvioitu pääasiassa aknen yhteydessä. Syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) vaikutus seborrean oireisiin (esimerkiksi ihon ja hiusten rasvoittumiseen) alkaa noin 3–4 hoitajakson jälkeen, ja tulokset ovat selvemmät pitkäkestoisen hoidon jälkeen. Samalla tavoin kuin aknen hoidossakin paranemisprosentit vaihtelevat tutkimuksittain, ja ne määräytyvät sen mukaan, millaisia menetelmiä vaikutusten arvioinnissa on käytetty.

c. Alopecia androgenica

Syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin tehoa alopecia androgenican eli miestyypin kaljuuden hoidossa koskevia tietoja (vaikutusmekanismia lukuun ottamatta) on saatu vain yhdestä pienestä tutkimuksesta (DeCecco L. ja muut, 1987), jossa todettiin jonkin verran suotuisia vaikutuksia.

d. Akne, johon ei liity androgeenisia piirteitä

Yhdessä tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin sellaista aknea, johon ei liity androgeenisia piirteitä, vertailtiin syproteroniasetaattia/etinyyliestradiolia ja tetrasykliiniä (systeeminen antibioottihoito). Tutkimus osoitti tehon olevan samankaltainen (Greenwood R. ja muut, 1985). Kahdessa tutkimuksessa (A18566, 2004, Palombo-Kinne E. ja muut 2009) syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) verrattiin dienogestia sisältävään yhdistelmäehkäisytablettiin sekä norgestimaattia sisältävään ehkäisytablettiin. Teho osoittautui olevan samankaltainen.

Kahdessa muussa tutkimuksessa syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) verrattiin levonorgestreeliin ja etinyyliestradioliin. Tulokset osoittivat, että kuuden kuukauden hoidon jälkeen

syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) teho oli parempi ja tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin.

Äskettäisessä Cochrane-katsauksessa (Arowojolu AO. ja muut, 2012), jossa arvioitiin yhdistelmäehkäisytablettien tehokkuutta aknen hoidossa, raportoitiin, että ehkäisyvalmisteiden vertailukelpoisen tehokkuuden erojen kannalta tietoja oli todistusvoimaista vertailua varten liian vähän. Parhaan saatavilla olevan näytön perusteella kirjoittajat kuitenkin totesivat, että syproteroniasetaattia sisältävä lääkitys paransi aknea paremmin kuin levonorgestreeliä sisältävä lääkitys ja että syproteroniasetaattilääkityksellä saavutettiin paremmat aknen hoitotulokset kuin desogestreelillä, joskin tutkimusten tulokset olivat ristiriitaiset. Lopuksi kirjoittajat totesivat, että drospirenonia sisältävä lääkitys vaikutti olevan tehokkaampi kuin norgestimaattia tai nomegestroliasetaattia sisältävä lääkitys, muttei kuitenkaan niin tehokas kuin syproteroniasetaattilääkitys.

e. Ehkäisyvaikutus

Syproteroniasetaatin/etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) ehkäisyvaikutusta tutkittiin useissa tutkimuksissa sen hyväksynnän yhteydessä. Syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin yhdistelmän (2 mg/0,035 mg) yleinen Pearl-indeksi suuressa kliinisessä tutkimuksessa oli 0,12, kun 95 prosentin luottamusvälin yläraja oli 0,44. Laskelmat täyttivät tarkkuusvaatimukset, jotka on esitetty Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women -ohjeissa².

Taulukko 1. Syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin yhdistelmän (2 mg / 0,035 mg) Pearl-indeksi kliinisten tutkimustietojen perusteella (tutkimus 8186, Aydinlik ja muut, 1990)

	Menetelmävirhe	Yhteensä
Kiertojen lukumäärä	20 746*	21 196
Raskauksien lukumäärä	0	2
Pearl-indeksi	0	0,1226647
Kaksipuolinen 95 prosentin luottamusväli	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

*Laskettu seuraavasti: kiertojen kokonaismäärä, n=21 196, miinus niiden kiertojen kokonaismäärä, joissa lääkkeitä jäi ottamatta, n=450.

Lisäksi syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) ehkäisyvaikutusta tutkittiin EURAS-seurantatutkimuksessa (European Active Surveillance). EURAS-tutkimuksessa Pearl-indeksien vertailu osoitti, että syproteroniasetaatin ja etinyyliestradiolin (2 mg/0,035 mg) Pearl-indeksi oli 0,37 (95 prosentin luottamusväli 0,19–0,65). Tämä on verrattavissa hyväksytyjen yhdistelmäehkäisyvalmisteiden indeksiin (joka vaihtelee välillä 0,48–0,63).

Tehoa koskevat johtopäätökset

Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) arvioi kaikki tehoa ja turvallisuutta koskevat kumulatiiviset tiedot, jotka on toimitettu käyttöaiheita akne ja seborrea sekä hirsutismi ja kaljuuntuminen varten. Lisäksi se otti huomioon saatavilla olevat tiedot syproteroniasetaattia/etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävien lääkevalmisteiden hormonaalisesta ehkäisyvaikutuksesta. PRAC katsoo, että syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävien lääkevalmisteiden hyödyt ovat edelleen suuremmat kuin niiden riskit hoidettaessa hedelmällisessä iässä olevien naisten keskivaikeaa tai vaikeaa aknea, joka liittyy

² Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1., (2005) (ohjeet steroidipohjaisten ehkäisyvalmisteiden tutkimisesta naisilla kliinisissä tutkimuksissa).

androgeeniherkkyyteen (johon liittyy tai ei liity seborrea) ja/tai hirsutismi. Aknen hoitoon lääkevalmisteita tulee käyttää vasta sitten, kun paikallishoito tai systeeminen antibioottihoito ovat epäonnistuneet. Koska kaljuuntumista koskevia tehokkuustietoja on hyvin vähän, PRAC päätti, ettei hyöty-riskisuhde ole suotuisa, eikä näitä lääkevalmisteita tule sen vuoksi enää käyttää tässä käyttöaiheessa.

Riskinpienentämistoimet

Osana riskinpienentämistoimia lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) hyväksyi päivitetyn käyttöaiheen, jossa otetaan huomioon kaikki tiedot ja jossa tehdään selväksi kaikki sairaudet, joiden hoitoon nämä valmisteet on tarkoitettu.

Laskimo- ja valtimotukoksen riskin osalta PRAC piti tarpeellisena varmistaa, että kaikkia oleellisia tietoja näiden valmisteiden turvallisesta käytöstä sovelletaan kaikkiin hyväksyttyihin valmisteisiin, ja päätti sen vuoksi sanamuodosta kaikkiin oleellisiin kohtiin, joissa käsitellään laskimo- tai valtimotukoksen riskiä.

PRAC hyväksyi terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävän kirjeen, jossa tiedotetaan tämän arvioinnin tuloksesta. Lisäksi siinä ilmoitetaan terveydenhuollon ammattilaisille käyttöaiheen päivittämisestä tromboembolisten tapahtumien riskin korostamiseksi.

PRAC myös päätti, että on laadittava riskinhallintasuunnitelma, koska näitä lääkevalmisteita koskevaa EU:n laajuista riskinhallintasuunnitelmaa ei tällä hetkellä ole.

Lisäksi PRAC vaati, että riskinhallintasuunnitelman kanssa toimitetaan tutkimussuunnitelma lääkkeidenkäyttötutkimuksesta, jotta näiden lääkevalmisteiden määräyskäytäntöjä tyypillisessä kliinisessä käytännössä voidaan luonnehtia paremmin lääkkeen määrääjiä edustavissa ryhmissä ja jotta lääkkeen määräämisen tärkeimpiä syitä voidaan arvioida.

PRAC myös edellytti, että markkinoille tulon jälkeisen tutkimuksen tutkimussuunnitelma tulee toimittaa riskinhallintasuunnitelman mukana, jotta riskinpienentämistoimien tehokkuutta voidaan arvioida.

PRAC on myös edellyttänyt, että riskinhallintasuunnitelman mukana toimitetaan myös lääkkeen määrääjille tarkoitettu perehdytysmateriaali laskimo- ja valtimotukosten riskistä sekä potilaille tarkoitettu perehdytysmateriaali, jonka tarkoituksena on lisätä tietoisuutta laskimo- ja valtimotukosten oireista. Tämä oli myös yksi keskeisistä seikoista, joita asiantuntijaryhmä suositteli PRAC:lle.

Hyöty-riskisuhde

Läáketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) päätti, että syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuisa, koska hyödyt ovat edelleen suurempia kuin riskit hoidettaessa hedelmällisessä iässä olevien naisten keskivaikeaa tai vaikeaa aknea, joka liittyy androgeeniherkkyyteen (johon liittyy tai ei liity seborrea) ja/tai hirsutismi. Aknen hoitoon lääkevalmisteita tulee käyttää vasta sitten, kun paikallishoito tai systeeminen antibioottihoito ovat epäonnistuneet. Lisäksi PRAC totesi, että näillä lääkevalmisteilla on myös hormonaalisia ehkäisyvaikutuksia, minkä vuoksi toisen hormonaalisen ehkäisyvalmisteen samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. PRAC päätti myös muista tuotetietoihin tehtävistä muutoksista, ylimääräisistä lääketurvatoimista ja riskinpienentämistoimista tromboembolisten tapahtumien riskin käsittelemiseksi. Koska kaljuuntumista koskevia tietoja on kaiken kaikkiaan saatavilla olevien turvallisuuteen liittyvien tietojen kannalta hyvin vähän varsinkin vakavien tromboembolisten tapahtumien riskin osalta, PRAC päätti, ettei hyöty-riskisuhde ole suotuisa, eikä näitä lääkevalmisteita tule sen vuoksi enää käyttää tässä käyttöaiheessa.

Johtopäätökset ja myyntilupien ehdot

Arvioituaan liitteenä olevassa arviointikertomuksessa esitetyn asian lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) suosittelee, että

- a. myyntiluvan haltijoiden on rahoitettava markkinoille tulon jälkeinen turvallisuustutkimus sekä kyseisen tutkimuksen tulosten seurantatutkimus
- b. myyntiluvan haltijoiden on toteutettava riskinpientämistoimia
- c. myyntilupia on muutettava.

PRAC katsoi, että on laadittava suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävä kirje (DHPC), jossa tiedotetaan tämän arvioinnin tuloksesta.

Lisäksi PRAC suosittelee, että myyntiluvanhaltijan on toimitettava täydellinen riskinhallintasuunnitelma (RMP) kolmen kuukauden kuluessa tätä menettelyä koskevasta päätöksestä.

Riskinhallintasuunnitelman osana on toimitettava myös tutkimussuunnitelma lääkkeidenkäyttötutkimuksesta, jotta näiden lääkevalmisteiden määräyskäytäntöjä tyypillisessä kliinisessä käytännössä voidaan luonnehtia paremmin lääkkeen määrääjiä edustavissa ryhmissä ja jotta lääkkeen määräämisen tärkeimpiä syitä voidaan arvioida.

PRAC päätti, että syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde hoidettaessa hedelmällisessä iässä olevien naisten keskivaikeaa tai vaikeaa aknea, joka liittyy androgeeniherkkyyteen (johon liittyy tai ei liity seborrea) ja/tai hirsutismi, on edelleen suotuisa edellyttäen, että tuotetietoihin lisätään rajoituksia ja varoituksia sekä tehdään muita muutoksia ja että sovitut lääketurvatoimet ja ylimääräiset riskinpientämistoimet toteutetaan.

Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (PRAC) suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC toteutti direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaisen menettelyn, joka koski syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältäviä lääkevalmisteita.
- PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot, jotka olivat peräisin kliinisistä tutkimuksista, farmakoepidemiologisista tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta sekä syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävien lääkevalmisteiden markkinoille tulon jälkeen kertyneistä kokemuksista. Lisäksi PRAC arvioi sidosryhmien toimittamat tiedot eritoten tromboembolisten tapahtumien osalta.
- PRAC vahvisti, että syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyy tunnettu tromboembolian riski, ja suosittelee, että tromboembolisten tapahtumien oireet sekä niiden riskitekijät merkitään valmisteisiin selvästi.
- PRAC arvioi myös kaikki tehoa ja turvallisuutta koskevat kumulatiiviset tiedot, jotka on toimitettu käyttöaiheita akne ja seborrea sekä hirsutismi ja kaljuuntuminen varten.
- Lisäksi se otti huomioon saatavilla olevat tiedot syproteroniasetaattia/etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävien lääkevalmisteiden hormonaalisesta ehkäisyvaikutuksesta.
- PRAC katsoo, että syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävien lääkevalmisteiden hyödyt ovat edelleen suuremmat kuin niiden riskit hoidettaessa hedelmällisessä iässä olevien naisten keskivaikeaa tai vaikeaa aknea, joka liittyy androgeeniherkkyyteen (johon liittyy tai ei liity seborrea) ja/tai hirsutismi. Aknen hoitoon lääkevalmisteita tulee käyttää vasta sitten, kun paikallishoito tai systeeminen antibioottihoito ovat epäonnistuneet.

- Lisäksi PRAC katsoi, että jotta hyöty-riskisuhde olisi edelleen suotuisa edellä mainituissa käyttöaiheissa, syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävät lääkevalmisteet on määritettävä vasta-aiheisiksi potilailla, joilla on ollut aiemmin laskimotukos tai joilla on perinnöllinen alttius siihen. PRAC myös korosti, ettei näitä valmisteita tule käyttää samanaikaisesti muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa. PRAC suositteli vielä muita tuotetietoihin tehtäviä muutoksia, kuten esimerkiksi sitä, että hoidon jatkamisen tarve on arvioitava säännöllisin väliajoin, kun otetaan huomioon, että oireiden häviämiseen kuluva aika on vähintään kolme kuukautta.
- Lisäksi PRAC katsoi, että on tarpeellista toteuttaa muita riskinpientämistoimia, joihin liittyy esimerkiksi potilaille ja terveydenhuollon ammattilaisille tiedottaminen. Lääkkeidenkäyttötutkimusta pidettiin myös tarpeellisena, jotta voidaan luonnehtia paremmin lääkevalmisteiden määräyskäytäntöjä tyypillisessä kliinisessä käytännössä lääkkeen määrääjiä edustavissa ryhmissä. Tämän ohella PRAC vaati markkinoille tulon jälkeisen turvallisuustutkimuksen toteuttamista, jotta riskinpientämistoimien tehokkuutta voidaan arvioida.
- Koska kaljuuntumista koskevia tietoja on kaiken kaikkiaan saatavilla olevien turvallisuuteen liittyvien tietojen kannalta hyvin vähän varsinkin vakavien tromboembolisten tapahtumien riskin osalta, PRAC päätti direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla, ettei hyöty-riskisuhde ole suotuisa, eikä näitä lääkevalmisteita tule sen vuoksi enää käyttää tässä käyttöaiheessa.

Direktiivin 2001/83/EY 107 j artiklan 3 kohdan nojalla PRAC suositteli enemmistöpäätöksellä, että

- a. myyntiluvan haltijoiden on rahoitettava markkinoille tulon jälkeinen turvallisuustutkimus sekä kyseisen tutkimuksen tulosten seurantatutkimus ja lääkkeidenkäyttötutkimus (katso liite IV – Myyntilupien ehdot)
- b. myyntiluvan haltijoiden on toteutettava riskinpientämistoimia
- c. syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupia (katso liite I) on muutettava (tuotetietoihin tehtävien, liitteessä III esitettyjen muutosten mukaisesti).

Hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMDh:n) näkemys

CMDh otti huomioon PRAC:n 16. toukokuuta 2013 päivätyn suosituksen, joka on laadittu direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan 1 ja 2 kohdan nojalla, ja muodosti näkemyksen syproteroniasetaattia ja etinyyliestradiolia (2 mg/0,035 mg) sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehdoista. Näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden oleelliset kohdat on esitetty liitteessä III, ja myyntilupiin liittyvät ehdot on esitetty liitteessä IV.