

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za promjenu uvjeta davanja odobrenja pod posebnim uvjetima

Znanstveni zaključci i razlozi za promjenu uvjeta davanja odobrenja pod posebnim uvjetima

Razmotrivši preporuke Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije PRAC od 16. svibnja 2013. s obzirom na lijekove koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), CMDh prihvaća niže navedene preporuke:

PRAC-ov cjelokupni sažetak znanstvene procjene lijeka koji sadrži / lijekova koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg)

U siječnju 2013. Francuska agencija za lijekove (ANSM) donijela je odluku u Francuskoj suspendirati lijekove koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (CPA/EE) (2 mg/0,035 mg) unutar tri mjeseca. ANSM je smatrala da rizik od venske i arterijske tromboembolije (VTE i ATE) nadilazi korist od liječenja akni.

S obzirom na gore navedeno, 4. veljače 2013. Francuska je zatražila da PRAC prema članku 107i Direktive 2001/83/EZ¹ procijeni gornje razloge za zabrinutost s obzirom na tromboemboliju i njene utjecaje na omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže ciproteron acetat /etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) i da iznese svoje mišljenje o mjerama potrebnim kako bi se zajamčila sigurna i djelotvorna upotreba tih lijekova te treba li ostaviti, promijeniti, suspendirati ili povući odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Ciproteron acetat iskazuje svoj antiandrogeni učinak blokiranjem receptora za androgene. Također, smanjuje sintezu androgena povratnim negativnim učinkom na hipotalamus-pituitarno-ovarijsku os.

Lijek je dobio odobrenje najprije u Njemačkoj 1985. godine, a zatim su slijedile ostale zemlje Europske unije (EU). Tekst indikacije za lijekove koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) razlikuje se među zemljama članicama EU. Općenito, lijekovi koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) odobreni su za liječenje simptoma djelovanja androgena u žena, kao što su izraženi oblici akni, seboreje i blagi oblici hirsutizma. U nekim zemljama članicama odobren je također za mušku ćelavost (*alopecia androgenetica*).

Kombinacija ciproteron acetata/etinilestradiola (2 mg/0,035 mg) djeluje istodobno kao hormonski kontraceptiv.

Poznato je da lijekovi koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) povećavaju rizik od tromboembolijskih događaja (TE). U srpnju 2002. Radna skupina za farmakovigilanciju (PhVWP) raspravljala je o povećanim rizicima za vensku tromboemboliju (VTE) i arterijsku tromboemboliju (ATE) i zaključila da treba ograničiti upotrebu ciproteron acetata/etinilestradiola (2 mg/0,035 mg) uzimajući u obzir tromboembolijske događaje. Tekst koji je dogovorila skupina PhVWP u potpunosti je prihvaćen samo u 11 članica država.

Tromboembolijski događaji su štetni događaji koji se obično javljaju u veni noge (duboka venska tromboza). Kada se postavi dijagnoza, a ne započne liječenje ili kada nema nikakvih jasnih simptoma tromboze, ugrušak može krenuti prema plućima (plućna embolija) ili prema mozgu (cerebralna embolija). Kriva dijagnoza je realna mogućnost jer tromboembolija ima difuzne simptome i rijedak je događaj u populaciji zdravih mladih žena. Sveukupno, venska tromboembolija može imati smrtni ishod u 1-2% slučajeva.

Poznati čimbenici rizika za vensku tromboemboliju uključuju vensku tromboemboliju u anamnezi, trudnoću, traumu, kirurški zahvat, imobilizaciju/nepokretnost (npr. poslije operacije ili prilikom dugih letova), debljinu i pušenje (tj. sve situacije protrombotskog stanja). Također, postoje i određeni

¹ Izvješće procjene za Francusku, obrazloženje iz veljače 2013. za poticanje postupka prema članku 107i Direktive 2001/83/EZ za ciproteron/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) koje je podnijela Francuska agencija za lijekove (ANSM).

nasljedni trombofilijski defekti koji povećavaju rizik. Stoga se u informaciji o lijeku preporučuje provjera osobne i obiteljske anamneze u odnosu na vensku tromboemboliju prije propisivanja lijekova koji sadrže EE (npr. kombinirane peroralne kontracepcijske tablete (COC)).

Pokazalo se da je rizik od venske tromboembolije za ženu najviši tijekom prve, početne godine uzimanja hormonskih kontraceptiva ili kada nakon razdoblja neuzimanja od najmanje mjesec dana, žena ponovno počne uzimati hormonske kontraceptive (Dinger *et al.*, 2007). Nakon početnog višeg rizika (prva godina), rizik pada na konstantnu nižu razinu.

Za liječenje akni primjenjuju se topikalne terapije za blage do umjerene akne bez stanja hiperandrogenemije. One uključuju benzoilperoksid, retinoide, antibiotike, salicilnu kiselinu i azelaičnu kiselinu. Drugi oblici liječenja za umjerene do teške akne jesu dugotrajni antibiotici (topikalni ili sistemski), keratolitici i retinoidi (topikalni ili sistemski s poznatim rizikom od teratogenosti i koji podliježu planu sprječavanja trudnoće te redovitim pretragama funkcije jetre). Osim toga, postoje druge alternativne farmakološke terapije za teške simptome androgenemije (osobito hirsutizma).

Klinička sigurnost

PRAC je pregledao sve dostupne podatke kliničkih ispitivanja, farmakološko-epidemioloških studija, objavljene literaturne podatke, iskustva nakon stavljanja lijeka u promet s obzirom na sigurnost lijekova koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), kao i podnošenja dioničara posebice s obzirom na tromboembolijske događaje.

a. Tromboembolijski događaji

Klinička ispitivanja

Da bi se procijenili venski i arterijski tromboembolijski učinci u kliničkim ispitivanjima s CPA/EE ovdje se raspravlja samo o kliničkim ispitivanjima koja dokumentiraju štetne događaje.

Nositelj odobrenja lijeka sponzorirao je 10 kliničkih ispitivanja faze III koja su omogućila informacije o sigurnosti tih lijekova. Ukupni broj bolesnika izloženih u tim ispitivanjima bio je 2455 bolesnika.

S izuzetkom izvješća AI58, u 10 kliničkih ispitivanja s CPA/EE koja je sponzorirao nositelj odobrenja (2 mg/0,035 mg) u bolesnika nisu zabilježeni slučajevi venske ili arterijske tromboembolije. U ispitivanju AI58, jedna bolesnica koji je primala CPA/EE razvila je vensku tromboemboliju.

Nositelj odobrenja sustavno je pregledao znanstvene literaturne podatke (do 14. veljače 2013.) u bazama podataka MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File, i BIOSIS Previews o kliničkim ispitivanjima koja pokrivaju kardiovaskularne bolesti i CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Ni u jednom od 118 nađenih kliničkih ispitivanja opisanih u znanstvenoj literaturi za vrijeme trajanja ispitivanja, nije bio zabilježen nijedan venski ili arterijski tromboembolijski/kardiovaskularni događaj.

Ispitivanja radi nadzora sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet

U tijeku su dva velika ispitivanja nadzora nakon stavljanja lijeka u promet koje daju usputne podatke o upotrebi lijekova koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg). Ta ispitivanja (INAS-OC i INAS-SCORE) istražuju sigurnost kombiniranih peroralnih kontracepcijskih tableta YAZ (3 mg drospirenon/0,020 mg etinilestradiol) i Qlaira (dienogest/estradiol valerat u režimu prema nižim dozama). Hormonske pripravke koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), uzimali su dijelovi usporedbenih skupina u tim ispitivanjima. U oba ispitivanja svim uključenim ženama koje su dobile recept za neki peroralni kontraceptiv na početku su postavljana pitanja o razlogu propisivanja (kada su već dobile recept). Zbog opservacijske prirode tih dvaju ispitivanja u kojima su se peroralni kontraceptivi novi na tržištu uspoređivali s usporedbenom skupinom, nije bilo ograničenja usporedbene skupine za određene peroralne hormonske kombinacije. Zdravstveni djelatnici uključili su korisnice

ciproteron acetata/etinilestradiola (2 mg/0,035 mg) u ispitivanja zbog činjenice da se u mnogim europskim zemljama ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) spominje za kontracepciju u žena kojima je potrebna terapija za stanja kože ovisna o androgenima.

INAS-OC

INAS-OC je prospektivno, neintervencijsko, aktivno ispitivanje nadzora kojemu je namjena procijeniti rizik od kratkotrajne i dugotrajne upotrebe kontraceptiva YAZ (3 mg drospirenon/0,020 mg etinilestradiol), Yasmin (3 mg drospirenon/0,030 mg etinilestradiol) i peroralnih kontraceptiva te CPA/EE (2 mg/0,035 mg), a provedeno je u 6 europskih zemalja i Sjedinjenim Državama. Primarni ishodi od interesa bili su kardiovaskularni događaji tijekom primjene peroralne kontracepcije, posebice venski i arterijski tromboembolijski događaji. U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 1672 žena koje su uzimale pripravke s CPA/EE (2 mg/0,035 mg) što je predstavljalo 7,5% ukupne ispitivane populacije.

U tom ispitivanju oko 60% žena kojima je propisan pripravak baš s CPA/EE, izjavilo je u upitniku ispunjavanom na početku ispitivanja, da su dobile recept za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) zbog akni i/ili sindroma policističnih jajnika (PCOS). Tako je bilo usprkos činjenici da se prema kriterijima uključivanja prvenstveno izabiralo bolesnice u kojih je kontracepcija prvotni razlog zbog kojega su se obratile liječniku. Činjenica da su žene zapamtile povezanost s aknama / sindromom policističnih jajnika pokazuje da se u razgovoru prilikom dolaska liječniku posebice govorilo o potrebi liječenja stanja kože / hiperandrogenimiji pojedine žene i da je to dovelo do propisivanja CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

INAS-SCORE

Ispitivanje INAS-SCORE započelo je nakon puštanja u promet kontracepcije Qlaira (dienogest/estradiol valerat, u režimu prema nižim dozama) u Europi (rujan 2009.) i Sjedinjenim Državama (listopad 2010.) i to prospektivno neintervencijsko sigurnosno ispitivanje provodilo se nakon odobrenja u Austriji, Francuskoj, Njemačkoj, Italiji, Poljskoj, Švedskoj, Velikoj Britaniji i Sjedinjenim Državama. Ispitivanjem (koje još traje) nastoje se procijeniti rizici kratkotrajne i dugotrajne primjene tableta Qlaira (dienogest/estradiol valerat u režimu prema nižim dozama) i peroralnih kontraceptiva uključujući CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 1094 žena koje su uzimale pripravke s CPA što je predstavljalo 5,5% ukupne ispitivane populacije prema 6. među-izvješću ovog ispitivanja u tijeku.

U ovom ispitivanju gotovo 67% žena kojima su propisani pripravci s CPA zapamtilo je nakon razgovora sa svojim liječnikom da su im recepti propisani zbog akni i/ili sindroma policističnih jajnika, što pokazuje da se tijekom savjetovanja govorilo o stanju kože i bilo je spomenuto kao glavni razlog propisivanja CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Nositelj odobrenja komentirao je da podaci iz ta dva ispitivanja pokazuju da, čak i kada je primarni razlog savjetovanja gotovo sigurno kontracepcija, 63% recepata za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) same bolesnice/pacijentice mogu povezati s aknama i/ili drugim stanjima hiperandrogenemije. Da bi se ustanovio točan omjer trebalo bi pitati izravno liječnika koji je recept propisao. Nijedno ispitivanje nije prikupljalo takve podatke pa je stoga potrebno voditi računa o tom ograničenju plana ispitivanja kada se interpretiraju podaci.

Kohortna ispitivanja

Nositelj odobrenja dao je pregled 6 kohortnih ispitivanja (od kojih su 2 s dodatnim uklopljenim analizama kontrole slučajeva) i 7 ispitivanja kontrole slučajeva u kojima se procjenjivao rizik od venske tromboembolije povezane s CPA/EE i jednog kohortnog ispitivanja u kojemu s procjenjivao rizik od arterijske tromboembolije povezan s CPA/EE. U tim ispitivanjima uspoređivao se rizik od venske tromboembolije među korisnicama CPA/EE s takvim rizikom u žena koje nisu bile korisnice, a također i

rizik od različitih vrsta kombiniranih peroralnih kontraceptiva (COC). Nisu dani usporedbeni podaci o sigurnosti naspram lijekovima registriranim za liječenje akni/hirzutizma/PCOS.

Ni za jedno ispitivanje nema informacija o stopi smrtnih ishoda zbog VTE među korisnicama CPA/EE, osim u Seamanovom ispitivanju 2003. koje navodi da nijedan od 179 VTE događaja nije imao smrtni ishod, uključujući 23 događaja među korisnicama CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Nekoliko studija opažanja procjenjivalo je rizik od VTE uz primjenu CPA/EE (2 mg/0,035 mg). U apsolutnom riziku od VTE, ispitivanja pokazuju znatnu varijabilnost relativnog rizika u usporedbi s neupotrebom kontraceptiva ili drugim kombiniranim peroralnim kontraceptivima. Prva ispitivanja zabilježila su da je rizik od (idiopatske) VTE u korisnica CPA/EE veći nego rizik u korisnica kombiniranih peroralnih kontraceptiva koji sadrže levonorgestrel ili konvencionalnim kombiniranim peroralnim kontraceptivima s niskim sadržajem estrogena (<50 µg) (Vasilakis-Scaramozza & Jick 2001, Seaman *et al.*, 2003). Kasnija ispitivanja (Lidegaard *et al.* 2003, Seaman *et al.* 2004), s tim da se ovo drugo ispitivanje bavilo čimbenicima koji su ometali rezultate, zaključila su da apsolutni rizik od VTE među ženama koje uzimaju CPA/EE nije značajno veći od rizika u žena koje uzimaju kombinirane peroralne kontraceptive. Novija ispitivanja koja su procjenjivala rizik od VTE u korisnica različitih kombiniranih peroralnih kontraceptiva i CPA/EE (uključujući ispitivanje koje su proveli Lidegaard 2009., Hylckama 2009.) imala su velike metodološke nedostatke (nedostajali su podaci za čimbenike ometanja) što dovodi u pitanje vjerodostojnost njihovih zaključaka. Osim toga, obrasci primjene CPA/EE i kombiniranih peroralnih kontraceptiva može se za peroralne kontraceptive značajno razlikovati.

Prekidi uzimanja i ponovno započinjanje uzimanja čini se učestalije u primjeni CPA/EE (2 mg/0,035 mg) koje se indicira za liječenje bolesti ovisnih o androgenima kao što su akne, i za koja se u označavanju lijeka navodi da se upotreba lijeka može prekinuti nakon poboljšanja simptoma, a zatim ponovno nastaviti u slučaju ponovne pojave simptoma. Kako pokazuju noviji podaci, ponovna upotreba nakon prekida ili prijelaz s jednog kombiniranog peroralnog kontraceptiva na drugi, povezani su s dodatnim rizikom. Sveukupno, nema dokaza na temelju kojih se može zaključiti da je viši rizik od VTE uz primjenu CPA/EE (2 mg/0,035 mg) u usporedbi s kombiniranim peroralnim kontraceptivima, uključujući one koji sadrže levonogestrel.

Epidemiološka ispitivanja upućuju na povezanost između upotrebe kombiniranih peroralnih kontraceptiva i povećanog rizika od arterijskih trombotskih i tromboembolijskih bolesti kao što su infarkt miokarda i cerebrovaskularni akcidenti. Ti su događaji rijetki. Događaji arterijske tromboembolije mogu biti životno opasne ili mogu imati smrtni ishod. Postoje samo malobrojni podaci o arterijskim trombotskim i tromboembolijskim bolestima uz primjenu CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ili samog ciproteron acetata. U nedavnom ispitivanju (Lidegaard, 2012.) usporedbene analize relativnog rizika od trombotskog moždanog udara i infarkta miokarda između različitih progestina uključujući levonorgestrel, i njihova ne-upotreba jednake su veličine i ne pokazuju razlike između različitih progestina. Osim toga, s obzirom na upotrebu CPA/EE (2 mg/0,035 mg) naspram ne-upotrebi statistička značajnost čak nije ni dosegnuta.

Prijave poslije stavljanja lijeka na tržište

Tromboembolijski događaji poznate su rijetke štetne reakcije na lijek povezane s upotrebom preparata koji sadrže estrogen-progestogen uključujući CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Nositelj odobrenja podnio je u godišnjim Periodičkim izvješćima o neškodljivosti (PSUR) za CPA/EE podatke o tromboembolijskim događajima. Prema posljednjem PSUR-u (za razdoblje od 01. lipnja 2011. do 31. svibnja 2012., datum zaključavanja baze podataka: 31. svibnja 2012.), učestalost prijava svih (arterijskih, venskih i neodređenih) trombotskih / tromboembolijskih događaja primljenih tijekom razdoblja za izvještavanje bila je 1,3 na 100 000 žena-godina. U usporedbi s odgovarajućom učestalošću prijava u rasponu od 0,8 i 1,5 na 100 000 žena-godina tijekom prethodnih 6 razdoblja

PSUR-eva, nema dokaza za ukupno povećanu učestalost prijava trombotskih/tromboembolijskih događaja. Učestalost prijava je manja od incidencije VTE prema izvještavanju epidemioloških ispitivanja.

Za razdoblje od globalnog puštanja na tržište lijekova s CPA/EE (2 mg/0,035 mg) do 30. siječnja 2013., nositelj odobrenja primio je iz izvora diljem svijeta prijave za 968 slučajeva (ozbiljnih (93%) i onih koji nisu ozbiljni (7%), medicinski potvrđenih (85%) i bez medicinske potvrde (15%) za trombotske/tromboembolijske događaje u bolesnika bez obzira na njihovu prirodu (arterijski, venski i neodređeno). Jedan od tih 968 slučajeva bio je iz kliničkog ispitivanja ME94162 / AI58. Tih 968 slučajeva obuhvaća 7% od ukupnog broja kumulativnih izvješća o štetnim reakcijama na lijek primljenih do 30. siječnja 2013. (n = 13875 ukupno).

CPA/EE (2 mg/0,035 mg) propisani su kako je indicirano (tj. simptomi androgenemije) u 40% slučajeva, a izvan odobrenih indikacija u 31% (kao kontracepcija ili za neuredne menstruacije). U 30% slučajeva indikacija za propisivanje nije bila poznata.

Sveukupna stopa globalnog spontanog izvještavanja za sve slučajeve u kojima su prijavljeni bilo koji trombotski/tromboembolijski događaji iznosi 1,3 po 100 000 žena-godina. Procjena se temelji na izračunatoj globalnoj izloženosti bolesnica od 75.417.345 žena-godina i 968 primljenih izvješća o tromboembolijskim događajima diljem svijeta.

Dob je navedena za 877 od 968 bolesnica (90,6%). U vrijeme događaja bolesnice su bile u dobi između 13 i 63 godine (prosjeak 27 godina, medijan 25 godina). Izvješća o štetnim reakcijama odnosila su se na 88 (9,1%) bolesnica mlađih od 18 godina, 639 (66%) bolesnice imale su između 18 i 35 godina, a 150 (15,5%) izvješća odnosilo se na bolesnice starije od 35 godina. Dob nije zabilježena za 91 bolesnicu (9,4%).

Težina i visina zabilježene su za 258 (26,7%) od 968 bolesnica. Indeks tjelesne mase (BMI) tih bolesnica bio je između 15 i 54 (prosjeak 24, medijan 23), dok je BMI veći od 30 kg/m² dokumentiran za 33 (3,4%) bolesnice iz tih izvješća.

Većina izvješća odnosila se na bolesnice u dobi od 18 do 35 godina (66%). To ne pokazuje veću incidenciju u toj dobnoj skupini nego samo veću stopu prijava za tu dobnu skupinu, jer izloženost bolesnica nije bila navedena ni za jednu dobnu kategoriju.

Lijekovi koji se uzimaju istodobno

Za 879 (90,8%) od 968 tromboembolijskih slučajeva, CPA/EE (2 mg/0,035 mg) je bio jedini lijek na koji se sumnjalo. CPA/EE (2 mg/0,035 mg) se često koristi u kombinaciji s ciproteronom 10 mg (CPA 10 mg) u različitim dnevnim dozama kako bi se povećali antiandrogeni učinci. Stoga, dohvaćeni slučajevi prijava tromboembolijskih nuspojava iz izvora diljem svijeta obuhvaćaju također i slučajeve koji su se dogodili povezano s CPA/EE (2 mg/0,035 mg) u kombinaciji s CPA 10 mg (n = 48 [5%] slučajeva ukupno). Kombinirana terapija s CPA/EE i CPA 10 mg ima drugačiji sigurnosni profil kako je naznačeno u obilježavanju za CPA 10 mg.

Štoviše, istodobna upotreba drugog hormonskog kontraceptiva, koji je zabilježen kao dodatni lijek na koji se sumnja, bila je dokumentirana u 21 (2,2%) primljenih prijava slučajeva tromboembolije; 20 bolesnica primalo je istodobno različite kombinirane peroralne kontracepcijske tablete a u jednom slučaju zabilježena je istodobna primjena unutarmaterničnog uloška (IUD) (sustav s otpuštanjem levonorgestrela).

Osim toga, lijekovi na koje se također sumnjalo kao što su citalopram, talidomid, olanzapin, antineoplastični lijekovi, natalizumab, metilprednizolon, natrijev sukcinat, antibiotici ili izotretinoin zabilježeni su u 20 (2,1%) bolesnica.

Slučajevi koji nisu imali smrtni ishod

U 892 (92,1%) od 968 slučajeva zabilježeni su tromboembolijski događaji bez smrtnog ishoda povezanih s upotrebom CPA/EE (2 mg/0,035 mg) , od kojih je 760 bilo medicinski potvrđeno. To se prenosi u stopu globalnih spontanijih prijava od 1,2 izvješća o tromboembolijskim događajima bez smrtnog ishoda na 100 000 žena-godina uz primjenu CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Slučajevi sa smrtnim ishodom

Ukupno 76 (7,9%) od 968 izvještaja o nuspojavama koje uključuju tromboembolijske događaje, zabilježilo je smrtni ishod; 66 ih je bilo medicinski potvrđeno a 10 ih je bilo prema medicinski nepotvrđenim izvještajima korisnika.

To se prenosi u globalnu stopu spontanog izvještavanja od 0,10 prijava trombotskih događaja sa smrtnim ishodom na 100 000 žena-godina uz primjeni CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Od tih 76 prijava, 67 (88,2%) slučajeva odnosilo se na plućnu emboliju sa ili bez prijavljene duboke venske tromboze (DVT) ili neodređene tromboze, 8 (10,5%) prijava opisalo je cerebralne događaje, a po 1 (1,3%) slučaj odnosio se na događaje dispneje, raspršenu intravaskularnu koagulaciju i poremećaje cirkulacije u sklopu zatajenja više organa, akutno zatajenje funkcije jetre, hepatičku komu, zatajenje koštane srži, gljivičnu sepsu, pneumoniju i hematofagičnu histiocitozu u žena sa stanjem zloupotrebe alkohola, akutne mijeloidne leukemije, polikemoterapije i terapije antibioticima. Nije bilo slučajeva prijavljenih događaja arterijske tromboembolije sa smrtnim ishodom.

Arterijski tromboembolijski događaji

Ukupno 52 (5,4%) od 968 dohvaćenih slučajeva zabilježilo je jednu ili više nuspojava povezanih s upotrebom CPA/EE (2 mg/0,035 mg) .

To se prenosi u stopu globalnih izvješća od 0,07 izvješća o nuspojavama na 100 000 žena-godina za upotrebu CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Procjena se temelji na izračunu izloženosti bolesnice od 75.417.345 žena-godina i 52 izvješća o arterijskim embolijskim i trombotskim događajima.

Nije bilo slučajeva prijavljenih događaja arterijske tromboembolije sa smrtnim ishodom.

Venski tromboembolijski događaji

Ukupno 789 (81,5%) od 968 dohvaćenih slučajeva zabilježilo je jednu ili više događaja venske tromboembolije povezanih s upotrebom CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

To se prenosi u stopu globalnih izvješća od 1,05 izvješća o nuspojavama na 100 000 žena-godina za upotrebu CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Procjena se temelji na izračunu izloženosti bolesnice od 75.417 345 žena-godina i 789 izvješća o venskim embolijskim i trombotskim događajima.

Podaci primljeni poslije 30. siječnja 2013.

Poslije medijske pažnje a nakon početka postupka revizije, recipročno je podnesen određeni broj izvješća. Nositelj odobrenja primio je iz različitih izvora diljem svijeta prijave za ukupno 175 slučajeva, svi ozbiljni, medicinski potvrđeni (38,3%, n=67 ukupno) i za one koji nisu bili medicinski potvrđeni (61,7%, n=108 ukupno)) trombotskih / tromboembolijskih događaja bez obzira na njihovu prirodu (arterijski, venski i neodređeno) zabilježenih u bolesnicima povezano s CPA/EE (2 mg/0,035 mg) uz 968 tromboembolijskih slučajeva opisanih u glavnoj analizi. Od tih 175 slučajeva, u 15 je zabilježen smrtni ishod (4 medicinski potvrđena i 11 koji nisu bili medicinski potvrđeni).

Ažurirani ukupni broj slučajeva do 6. ožujka 2013. dosegao je broj od 1143 izvješća za tromboembolijske događaje.

Sveukupna globalna stopa izvještavanja za sve slučajeve koji su prijavili bilo koji TE događaj do datuma zaključavanja baze podataka (DLP), 06. ožujka 2013. procijenjen je kao 1,5 na 100 000 žena-godina, 1,4 TE prijava koje nisu imale smrtni ishod na 100 000 žena-godina, i 0,1 TE prijava sa smrtnim ishodom na 100 000 žena-godina uz primjenu CPA/EE (91 smrtni ishod (8%) u ukupno 1143 slučaja).

Kao zaključak, tromboembolijski događaji poznate su štetne reakcije na lijek povezane s primjenom preparata koji sadrže estrogen-progestogen. Povećani rizik od trombotskih / tromboembolijskih događaja (koji mogu imati smrtni ishod u 1-2% slučajeva) naveden je u osnovnim podacima tvrtke (CCDS) za CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Osim toga, informacije u odjeljku o poremećajima cirkulacije prilikom prijelaza s jednog lijeka na drugi ili ponovnog uzimanja nakon prekida preporučio je PRAC. Točnije, prekomjerni rizik od VTE najviši je za vrijeme prve godine kada žena započne uzimati CPA/EE (2mg/0.035mg) ili kada se ponovno počne s uzimanjem tableta ili se prijeđe na drugu vrstu tableta nakon intervala od najmanje mjesec dana.

b. Upotreba izvan odobrenih indikacija

Upotreba izvan odobrenih indikacija definirana je prema terapijskim indikacijama za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) jer se indikacija navedena u Sažetku opisa svojstava lijeka (SmPC) razlikuje od zemlje do zemlje na temelju nacionalnih odgovora tijela nadležnih za zdravstvo na reviziju lijeka koju je 2002. godine provela Radna skupina za područje farmakovigilancije Europske agencije za lijekove (EMA PhVWP).

Primjena izvan odobrenih indikacija trebala bi prvenstveno odgovarati receptu za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) kao kontraceptivu u bolesnica koje nemaju potrebe za liječenjem akni. Konzultirano je nekoliko baza podataka.

IMS podaci o propisivanju imaju ograničenu vrijednost jer ne uključuju kategoriju "kontracepcija u odsutnosti akni". Nadalje, podaci sustavno ne pružaju informacije o medicinskoj povijesti bolesnice (npr. anamnezu akni ili simptoma hiperandrogenemije) ili kliničke nalaze kada su liječnici skloni upisati najosnovnije obavezne podatke za IMS. Te informacije koje nedostaju bitne su za procjenu stvarnih motiva liječnika koji propisuju lijek za njihov izbor jednog ili drugog lijeka.

Promidžbeni podaci Cegedim Promotional pokazuju 32% upotrebe samo za kontracepciju, dok Longitudinal podaci pokazuju 3,4% upotrebe samo za kontracepciju; podaci Pharmalink Panel za Njemačku pokazuju upotrebu kontraceptiva od 53% od čega su za 75% razlog bile akne a 25% drugi razlozi.

Treba napomenuti da sindrom policističnih jajnika (PCOS) spomenut od strane liječnika kao indikacija, odražava primjenu CPA/EE za liječenje simptoma sindroma policističnih jajnika povezanih s androgenemijom kao što su akne ili hirsutizam.

Podaci o receptima IMS Prescriptions Insight Data za Francusku (ANSM analiza koristi/rizika od 5. veljače 2013.) pokazuje da su lijekovi koji sadrže CPA/EE (2 mg/0,035 mg) propisivani za kontracepciju.

To je slučaj s 54% od 60% recepata koje su izdali liječnici opće prakse (tj. 32,4% svih recepata) a 75% od 36% recepata napisali su ginekolozi (27,8% svih recepata), što implicira da se oko 60% svih recepata izdanih u Francuskoj za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) odnosi na kontracepciju pa bi to bila upotreba izvan odobrenih indikacija jer je u Francuskoj indikacija samo akne.

Dva velika ispitivanja nadzora lijeka poslije stavljanja u promet koja još traju (INAS-OC i INAS-SCORE) daju podatke o incidentima uz upotrebu CPA/EE. Ta ispitivanja istražuju sigurnost kombiniranih peroralnih kontraceptiva YAZ (3 mg drospirenon/0,020 mg etinilestradiol) i Qlaira (dienogest/estradiol

valerat, režim prema nižim dozama). U tim ispitivanjima hormonski preparati koji sadržavaju CPA/EE bili su dijelom usporedbenih skupina.

Ta ispitivanja daju neke informacije u odnosu na primjenu CPA/EE (2 mg/0,035 mg) kao kontraceptiva.

U ispitivanju INAS-OC 28,1% primjene odnosi se na kontracepciju od ukupno 1672 korisnica preparata koji sadrže CPA uključenih u ispitivanje, što predstavlja 7,5% ukupne ispitivane populacije. U tom ispitivanju oko 60% žena kojima je propisan pripravak s CPA/EE, posebno je izjavilo u upitniku ispunjavanom na početku ispitivanja, da su dobile recept za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) zbog akni i/ili sindroma policističnih jajnika (PCOS).

U ispitivanju INAS-SCORE 20,2% primjene odnosi se na kontracepciju od ukupno 1094 korisnica preparata koji sadrže CPA uključenih u ispitivanje, što predstavlja 5,5% ukupne ispitivane populacije.

Podaci iz ta dva ispitivanja pokazuju da, čak i kada je primarni razlog savjetovanja gotovo sigurno kontracepcija, 63% recepata za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) same bolesnice/pacijentice mogu povezati s aknama i/ili drugim hiperandrogenim stanjima.

Očito je da je u trenutačno odobrenim indikacijama u EU opažena primjena izvan odobrenih indikacija. Prema IMS podacima iz 2012. godine izdanih iz 16 europskih zemalja, postotak recepata za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) za akne varira od 0 do 54% uz medijan od 9%. PRAC je razmotrio sve prethodno navedene podatke za lijekove koji sadrže CPA/EE (2 mg/0,035 mg) i preporučilo pojašnjenje indikacija za te lijekove.

Zaključci o sigurnosti

U zaključku, PRAC je razmotrio sve danas dostupne sigurnosne podatke za lijekove koji sadrže CPA/EE (2 mg/0,035 mg) i preporučio da ti lijekovi budu kontraindicirani za bolesnice s nasljednom predispozicijom za vensku trombozu u anamnezi. Osim toga, PRAC ističe da se te lijekove ne smije uzimati istodobno s drugim hormonskim kontraceptivima te također da procjenu za nastavkom liječenja treba procjenjivati periodički vodeći računa da je vrijeme za ublažavanje simptoma najmanje tri mjeseca.

Klinička djelotvornost

Lijekovi koji sadrže CPA/EE (2 mg/0,035 mg) imaju androgene učinke. Učinci na hirsutizam i seboreju uglavnom su ispitivani u sklopu liječenja akni i/ili sindroma policističnih jajnika (PCOS).

U žena sa stanjima kože osjetljivima na androgene, djelotvornost za liječenje umjerenih i teških akni sa seborejom ili bez nje i/ili hirsutizmom dokazalo se u više od 30 sponzoriranih i ne-sponzoriranih ispitivanja uključujući usporedbeno ispitivanja, nekontrolirana ispitivanja i pilot ispitivanja. Vrijeme do ublažavanja simptoma iznosi najmanje tri mjeseca a učinci su izrazitiji uz dulje trajanje liječenja.

a. Liječenje hirsutizma

Za liječenje samo hirsutizma (većinom u bolesnica sa sindromom policističnih jajnika), 13 ispitivanja pokazalo je djelotvornost naspram drugih terapija. Nedavno objavljeno ispitivanje u kojem se uspoređivalo CPA/EE (2 mg/0,035 mg) i drospirenon/EE s dezogestrelom/EE pokazalo je da su nakon 6 mjeseci ti lijekovi bili jednako djelotvorni ali nakon 12 mjeseci CPA/EE (2 mg/0,035 mg) je pokazao najjači anti-androgeni učinak, iza njega je slijedio drospirenone/EE i dezogestrel/EE kao najslabiji. To se očekuje s obzirom na razlike u anti-androgenim svojstvima između ciproterona, drospirenona i dezogestrela. Ciproteron ima najjače djelovanje protiv androgena.

U Cochraneovom pregledu liječenja hirsutizma devet kliničkih ispitivanja kvalificiralo se za uključivanje. Samo jedno ispitivanje procijenilo je djelotvornost CPA/EE (2 mg/0,035 mg) naspram placebo. U tom je ispitivanju bilo značajnog subjektivnog poboljšanja hirsutizma, međutim, nije provedena objektivna evaluacija.

U usporedbi s drugim opcijama medicinskog liječenja, kliničke razlike hirsutizma nisu detektirane kada je CPA/EE (2 mg/0,035 mg) uspoređen s drugim lijekovima (spironolakton, finasterid, GnRH analozi, ketokonazol). jedina razlika u kliničkom ishodu bio je značajno poboljšanje rezultata Ferriman Gallwey (FG) u 12 mjeseci kada se ciproteron acetat usporedio s flutamidom.

b. Seboreja

Seboreja je uglavnom bila procijenjena povezano s aknama. Učinak CPA/EE (2 mg/0,035 mg) na simptome seboreje, kao što su masna koža i kosa, počinje nakon 3-4 ciklusa terapije, a rezultati su izrazitiji uz dulje liječenje. Slično kao i za liječenje akni, postoci poboljšanja variraju prema ispitivanju i ovise o metodama primijenjenim za procjenu učinaka.

c. Alopecia androgenetica

Podaci o djelotvornosti CPA/EE u alopeciji androgenetica, osim za mehanizam djelovanja, ograničen je na jedno malo ispitivanje (DeCecco L *et al*, 1987) u kojemu su uočeni neki ograničeni korisni učinci.

d. Akne bez osobina djelovanja androgena

S obzirom na akne bez osobina djelovanja androgena, jedno je ispitivanje usporedilo CPA/EE i sistemski antibiotik tetraciklin i pokazala se slična djelotvornost (Greenwood R, *et al.*, 1985). Dva ispitivanja (A18566, 2004., Palombo-Kinne E, *et al.*, 2009.) u kojima se uspoređivala primjena CPA/EE (2 mg/0,035 mg) s peroralnim kontraceptivima koji sadrže dienogest te kombinirane peroralne kontraceptive koji sadrže norgestimat također su pokazala sličnu djelotvornost.

Dva ispitivanja usporedila su CPA/EE (2 mg/0,035 mg) s levonorgestrelom/EE (LNG/EE). Rezultati su pokazali da je nakon 6 mjeseci liječenja djelotvornost CPA/EE (2 mg/0,035 mg) bila superiorna i statistički značajno bolja od one za LNG/EE.

Nedavna Cochraneova analiza (Arowojolu, AO. *et al.*, 2012.), koja je procijenila djelotvornost kombiniranih peroralnih kontraceptiva u liječenju akni, izvijestila je da su s obzirom na razlike u usporedbenoj djelotvornosti kontraceptiva, podaci bili previše ograničeni za bilo kakvu zaključnu usporedbu. Međutim, na temelju najboljeg dostupnog dokaza, autori su zaključili da je terapija lijekovima koji sadrže ciproteron acetat poboljšala stanje s aknama bolje od terapije lijekovima koji sadrže levonorgestrel; liječenje siproteron acetatom pokazalo je bolje rezultate s obzirom na akne nego liječenje dezogestrelom, ali ispitivanja su dala konfliktne rezultate; konačno, terapije koje su sadržavale drospirenon činilo se djelotvornijim od terapija koje su sadržavale norgestimat ili nomegestrol acetat ali manje djelotvorne nego lijekovi s ciproteron acetatom.

e. Kontracepcijski učinak

Kontracepcijski učinak CPA/EE (2 mg/0,035 mg) istraživao je u nekoliko ispitivanja u vrijeme davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Sveukupni Pearllov indeks za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) u velikom kliničkom ispitivanju iznosio je 0,12 s gornjom granicom 95%-tne pouzdanosti od 0,44. Izračuni su ispunili zahtjeve za preciznost Smjernica kliničkog istraživanja steroidnih kontraceptiva u žena².

² Smjernice kliničkog istraživanja steroidnih kontraceptiva u žena. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1., (2005)

Tablica 1 Pearlov indeks na temelju podataka kliničkog ispitivanja CPA/EE (2 mg/0,035 mg) (ispitivanje 8186, Aydinlik et al., 1990.)

	Neuspjeh metode	Ukupno
broj ciklusa	20,746*	21,196
broj trudnoća	0	2
Pearlov indeks	0	0,1226647
dvostrani 95% interval pouzdanosti	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

*izračunato kao ukupni broj ciklusa, n=21,196, manje broj ciklusa n=450 u kojima je uzimanje lijeka propušteno.

Osim istraživanja s obzirom na učinak sprječavanja začeća, CPA/EE (2 mg/0,035 mg) je istraživao u europskom ispitivanju aktivnog nadzora (European Active Surveillance, EURAS). Usporedba Pearlovih indeksa u ispitivanju EURAS pokazala je da je Pearlov indeks za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) 0,37 (95% CI 0,19-0,65), što je usporedivo s onim dobivenim za odobrene kombinirane kontraceptive (koji varira između 0,48 i 0,63).

Zaključci o djelotvornosti

Povjerenstvo za procjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) razmotrilo je sve kumulativne podatke o djelotvornosti i sigurnosti podnesene za indikacije akni i seboreje, hirsutizma i alopecije. Također se osvrnulo na dostupne podatke za hormonski i kontracepcijski učinak lijekova koji sadrže CPA/EE (2 mg/0,035 mg). PRAC smatra da koristi od lijekova koji sadrže CPA/EE (2 mg/0,035 mg) i dalje nadilazi rizike u liječenju umjerenih do teških akni povezanih s osjetljivošću na androgene (sa seborejom ili bez nje) i/ili hirsutizma u žena reproduktivne dobi. Za liječenje akni, lijekove treba uzimati samo nakon što su se topikalna terapija ili sistemsko liječenje antibioticima pokazali neuspješnima. Za stanje alopecije, s obzirom na vrlo ograničene podatke o djelotvornosti, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika nije povoljan i stoga ti lijekovi više ne bi smjeli biti indicirani u toj terapijskoj indikaciji.

Mjere minimizacije rizika

Kao dio mjera minimizacije rizika PRAC prihvaća ažuriranu indikaciju uzimajući u obzir sve podatke i pojašnjavanjem stanja za koja su ti lijekovi indicirani.

S obzirom na rizike za VTE i ATE, PRAC smatra da je potrebno osigurati da odobreni lijekovi uključuju sve važne informacije za njihovu sigurnu upotrebu te stoga prihvaća tekst svih važnih dijelova koji se odnose na rizik za VTE/ATE.

PRAC podupire da se u Izravnom priopćenju zdravstvenim djelatnicima (DHPC) navede rezultat ove revizije i obavijesti zdravstvene djelatnike o ažuriranoj indikaciji, i istakne rizik za tromboembolijske događaje.

PRAC se također složio u vezi s potrebom podnošenja plana upravljanja rizikom jer ti lijekovi nemaju izrađen EU plan upravljanja rizikom.

Osim toga, PRAC traži da se u okviru podnošenja plana upravljanja rizikom podnese protokol za ispitivanje iskoristivosti lijeka kako bi se bolje opisale prakse propisivanja tih lijekova u uobičajenoj kliničkoj upotrebi u reprezentativnoj skupini liječnika koji propisuju lijek te radi procjene glavnih razloga propisivanja.

Nadalje, PRAC traži da protokol za PASS bude podnesen u sklopu podnošenja plana upravljanja rizikom kako bi se procijenila učinkovitost aktivnosti za minimizaciju rizika.

Konačno, PRAC traži da podnesen plan upravljanja rizikom uključi i edukacijski materijal za liječnike koji propisuju lijek o riziku za VTE i ATE, a također i za bolesnike zbog upoznavanja sa simptomima VTE i ATE. To je također bila jedna od glavnih točaka koju je na sastanku stručna skupina preporučila PRAC-u.

Omjer koristi i rizika

PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) povoljan, jer su koristi u liječenju umjerenih do teških akni povezanih s osjetljivošću na androgene (sa seborejom ili bez nje) i/ili hirsutizma u žena reproduktivne dobi i dalje veći od rizika. Za liječenje akni, lijekove treba uzimati samo kad su se topikalna terapija ili sistemska liječenja antibioticima pokazali neuspješnima. Osim toga, PRAC napominje da ti lijekovi imaju hormonsko-kontracepcijske učinke i kao takvima je kontraindicirana njihova istodobna upotreba s nekim drugim hormonskim kontraceptivom. Nadalje, PRAC prihvaća druge promjene informacije o lijeku, dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i mjere minimizacije rizika koje se odnose na rizik za tromboembolijske događaje. Za stanje alopecije, s obzirom na sve dostupne podatke o sigurnosti a posebice u odnosu na rizik od ozbiljnih tromboembolijskih događaja i vrlo ograničene podatke o djelotvornosti, PRAC zaključuje da omjer koristi i rizika nije povoljan pa ti lijekovi više ne bi smjeli biti indicirani u toj terapijskoj indikaciji.

Sveukupni zaključak i uvjeti davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Nakon razmatranja stanja kako je opisano u priloženom izvješću o procjeni, PRAC preporučuje da

- a. nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju nakon dobivenog odobrenja sponzorirati sigurnosno ispitivanje zajedno s procjenom praćenja rezultata toga ispitivanja;
- b. nositelji odobrenja trebaju provesti mjere minimizacije rizika;
- c. odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba varirati.

PRAC smatra da ishod ove revizije treba navesti u Izravnom priopćenju zdravstvenim djelatnicima (DHPC).

PRAC također preporučuje da nositelj odobrenja podnese plan upravljanja ukupnim rizikom unutar 3 mjeseca od odluke o ovom postupku. Kao dio toga Plana potrebno je također podnijeti protokol za ispitivanje iskoristivosti lijeka kako bi se bolje opisale prakse propisivanja lijekova u uobičajenoj kliničkoj upotrebi u reprezentativnoj skupini liječnika koji propisuju lijek te radi procjene glavnih razloga propisivanja.

PRAC zaključuje da omjer rizika i koristi za lijekove koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) za liječenje umjerenih do teških akni povezanih s osjetljivošću na androgene (sa seborejom ili bez nje) i/ili hirsutizma, u žena reproduktivne dobi ostaje povoljan uz ograničenja, upozorenja, druge promjene informacije o lijeku, dodatnim farmakovigilancijskim aktivnostima i dodatnim dogovorenim mjerama minimizacije rizika.

Razlozi za preporuke PRAC-a

S obzirom na sljedeće:

- PRAC je razmotrio postupak prema članku 107i Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže ciproteron acetat/ etinilestradiol (2 mg/0,035 mg).
- PRAC je pregledao sve dostupne podatke kliničkih ispitivanja, farmakološko-epidemioloških studija, objavljene literaturne podatke, iskustva nakon stavljanja lijeka u promet s obzirom na sigurnost

lijekova koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), kao i podnošenja dioničara posebice s obzirom na rizik za tromboembolijske događaje.

- PRAC je potvrdio poznati rizik za tromboemboliju povezan s lijekovima koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), i preporučio jasno navođenje simptoma tromboembolijskih događaja kao i čimbenika rizika za tromboembolijske događaje.
- PRAC je također razmotrio sve kumulativne podatke djelotvornosti i sigurnosti koji su podneseni za indikacije akne i seboreja, hirsutizam i alopecija.
- PRAC se također osvrnuo na dostupne podatke koji se odnose na hormonsko-kontracepcijski učinak lijekova koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg).
- PRAC smatra da koristi lijekova koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) i dalje nadilazi rizike u liječenju umjerenih do teških akni povezanih s osjetljivošću na androgene (sa seborejom ili bez nje) i/ili hirsutizma u žena reproduktivne dobi. Za liječenje akni, lijekove treba uzimati samo kad su se topikalna terapija ili sistemsko liječenje antibioticima pokazali neuspješnima.
- PRAC također smatra da s obzirom na danas dostupne sigurnosne podatke, da bi se održao povoljni omjer koristi i rizika za prethodno navedene indikacije, lijekovi koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) trebaju biti kontraindicirani za bolesnice s nasljednom predispozicijom za vensku trombozu u anamnezi. Osim toga PRAC ističe da se ti lijekovi ne smiju davati istodobno s drugim hormonskim kontraceptivima. PRAC je također preporučio daljnje promjene informacije o lijeku uključujući i to da potrebu za nastavkom liječenja valja periodički procjenjivati imajući u vidu da je vrijeme za ublažavanje simptoma najmanje tri mjeseca.
- PRAC također zaključuje da postoji potreba za daljnjim mjerama minimizacije rizika kao što su informacije za bolesnike i zdravstvene djelatnike. Razmatralo se također ispitivanje iskoristivosti lijeka kako bi se opisale prakse propisivanja lijekova u uobičajenoj kliničkoj upotrebi u reprezentativnoj skupini liječnika koji propisuju lijek. Nadalje, PRAC traži provedbu PASS-a radi procjene učinkovitosti aktivnosti za minimizaciju rizika.
- Za stanje alopecije s obzirom na sve dostupne podatke o sigurnosti, posebice u odnosu na rizik za ozbiljne tromboembolijske događaje, i na vrlo ograničene podatke o djelotvornosti, PRAC je zaključilo u skladu s člankom 116 Direktive 2001/83/EZ da omjer koristi i rizika nije povoljan pa ti lijekovi više ne smiju biti indicirani u toj terapijskoj indikaciji.

PRAC u skladu s člankom 107j(3) Direktive 2001/83/EZ, preporučuje većinom svojih članova da

- a. nositelji odobrenja trebaju sponzorirati sigurnosno ispitivanje poslije odobrenja za stavljanje lijeka u promet zajedno s praćenjem u svrhu procjene rezultata tog ispitivanja, a također i ispitivanje korisnosti lijeka (vidjeti Dodatak IV - Uvjeti davanja odobrenja);
- b. nositelji odobrenja trebaju provesti mjere minimizacije rizika;
- c. davanje odobrenja za lijekove koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) (vidjeti Dodatak I) treba varirati (u skladu s promjenama informacije o lijeku kako je navedeno u Dodatku III).

Mišljenje CMDh

Nakon razmatranja preporuke PRAC-a od 16. svibnja 2013. u skladu s člankom 107k(1) i (2) Direktive 2001/83/EZ CMDh donosi mišljenje o varijaciji uvjeta davanja odobrenja za lijekove koji sadrže ciproteron acetat/ etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) za koje su relevantni dijelovi Sažetka opisa svojstava lijeka i Informacija za korisnika navedeni u Dodatku III i podliježu uvjetima navedenim u Dodatku IV.