

II priedas

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros teisių sąlygas, nustatant
tam tikras jų galiojimo sąlygas**

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros teisių sąlygas, nustatant tam tikras jų galiojimo sąlygas

Apsvarsčiusi Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) 2013 m. gegužės 16 d. rekomendaciją dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)), pritaria šiai toliau pateikiamai rekomendacijai:

PRAC atlikto vaistinio (-jų) preparato (-ų), kurio (-jų) sudėtyje yra ciproterono acetato /etinilestradiolio (2 mg / 0,035 mg), mokslinio vertinimo bendroji santrauka

2013 m. sausio mėn. Prancūzijos vaistų agentūra (ANSM) nusprendė per tris mėnesius sustabdyti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), rinkodaros teisių galiojimą Prancūzijoje. ANSM laikėsi nuomonės, kad šiais vaistais gydant aknę, venų ir arterijų tromboembolijos rizika yra didesnė už tokio gydymo naudą.

Atsižvelgdama į tai, kas nurodyta pirmiau, 2013 m. vasario 4 d. Prancūzija, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsniu¹, paprašė PRAC įvertinti pirmiau minėtus nerimą keliančius klausimus dėl tromboembolijos bei jos poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), naudos ir rizikos santykiui, taip pat pateikti savo nuomonę dėl priemonių, kurios būtinos siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą vartojimą, ir ar nereikėtų panaikinti šio preparato rinkodaros teisės, sustabdyti jos galiojimo, pakeisti jos sąlygų, ar šią teisę reikėtų palikti.

Ciproterono acetato antiandrogeninis poveikis pasireiškia šiai medžiagai blokuojant androgenų receptorių. Dėl neigiamo grįžtamojo poveikio (angl. *negative feedback effect*) pogumburio, hipofizės ir kiaušidžių ašiai, ji taip pat slopina androgenų sintezę.

Pirmąkart šio preparato rinkodaros teisė suteikta Vokietijoje 1985 m., vėliau – ir kitose ES šalyse. Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), indikacijos formuluotė skirtingose ES valstybėse narėse skiriasi. Apskritai vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), leidžiama gydyti moteris, kurioms pasireiškia androgeniniai simptomai, kaip antai aiškiai išreikšta aknė, seborėja ir vidutinio sunkumo hirsutizmas. Kai kuriose valstybėse narėse šiais vaistais taip pat leidžiama gydyti androgeninę alopeciją.

Ciproterono acetato ir etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg) derinys tuo pat metu veikia kaip hormoninis kontraceptikas.

Yra žinoma, kad vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), didina tromboembolinių reiškinių riziką. 2002 m. liepos mėn. Farmakologinio budrumo darbo grupė (PhVWP) aptarė padidėjusią venų ir arterijų tromboembolijos riziką ir priėjo prie išvados, kad, atsižvelgiant į tromboembolinius reiškinius, reikėtų apriboti ciproterono acetato ir etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg) derinio vartojimą. PhVWP patvirtinta formuluotė buvo visiškai įgyvendinta tik 11 valstybių narių.

Tromboemboliniai reiškiniai – tai nepageidaujami reiškiniai, kurie paprastai pasireiškia kojų venose (giliųjų venų trombozė). Nediagnozavus ligos ir nepradėjus gydymo arba kai nematyti jokių aiškių trombozės simptomų, krešulys gali nukeliauti iki plaučių (plaučių embolija) arba galvos smegenų (smegenų embolija). Neteisinga diagnozė yra reali galimybė, nes tromboemboliniai reiškiniai retai

¹ ANSM (Prancūzija) pateikta 2013 m. vasario mėn. Prancūzijos vertinimo ataskaita „Pagrindas pradėti Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą procedūrą dėl ciproterono/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg)

išsivysto jaunoms sveikoms moterims, o jų simptomai pasireiškia įvairiose kūno vietose. Apskritai 1–2 % atvejų venų tromboembolija gali sukelti mirtį.

Žinomi venų tromboembolijos rizikos veiksniai tai – anksčiau pacientui diagnozuota venų tromboembolija, nėštumas, trauma, operacija, imobilizacija (pvz., po operacijos arba ilgų skrydžių metu), nutukimas ir rūkymas (t. y. visos aplinkybės, kurios lemia protrombozinę būklę). Taip pat yra tam tikros paveldimos trombofilinės ydos, dėl kurių ši rizika didėja. Todėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio, (pvz., sudėtinių geriamųjų kontraceptikų) informaciniuose dokumentuose rekomenduojama prieš išrašant šiuos preparatus pasitikrinti, ar pacientui ar jo šeimos nariams anksčiau nebuvo diagnozuota venų tromboembolija.

Nustatyta, kad venų tromboembolijos rizika didžiausia pirmaisiais metais, kai pradedama vartoti hormoninius kontraceptikus arba kai hormoninius kontraceptikus vėl pradedama vartoti po ne trumpesnės kaip mėnesio pertraukos (*Dinger et al*, 2007). Vėliau (po pirmųjų metų) ši iš pradžių didesnė rizika sumažėja iki nuolatinio mažesnio lygio.

Gydant aknę, vietinio poveikio vaistai vartojami sergant lengvo arba vidutinio sunkumo akne, nesant hiperandrogeninės būklės. Tokie vaistai tai – benzoilperoksidas, retinoidai, antibiotikai, salicilo rūgštis ir azelaino rūgštis. Vidutinio sunkumo arba sunkios formos aknę taip pat galima gydyti ilgalaikio poveikio antibiotikais (vietinio arba sisteminio poveikio), keratolitikais ir retinoidais (vietinio arba sisteminio poveikio; vartojant šiuos vaistus kyla žinoma teratogeniškumo rizika, taikomas nėštumo prevencijos planas ir nuolat tikrinama kepenų veikla). Be to, yra kitų žinomų farmakologinių priemonių, kuriomis galima gydyti sunkius androgeninius simptomus (ypač hirsutizmą).

Klinikinis saugumas

PRAC peržiūrėjo visus turimus klinikinių tyrimų, farmakologinių epidemiologinių tyrimų, paskelbtos literatūros ir po vaisto pateikimo rinkai sukauptus duomenis apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), saugumą, taip pat suinteresuotųjų šalių pateiktą informaciją, visų pirma susijusią su tromboemboliniais reiškiniais.

a. Tromboemboliniai reiškiniai

Klinikiniai tyrimai

Siekiant įvertinti klinikinių tyrimų su ciproterono acetato ir etinilestradiolio deriniu (CAED) metu nustatytus venų ir arterijų tromboembolinius reiškinis, čia aptariami tik tie klinikiniai tyrimai, kuriuos atliekant dokumentais buvo patvirtinti nepageidaujami reiškiniai.

Originalaus preparato rinkodaros teisės turėtojo užsakymu atlikta 10 III fazės klinikinių tyrimų, kurie suteikė informacijos apie šių vaistinių preparatų saugumą. Šių tyrimų metu minėtus vaistinius preparatus vartojo iš viso 2 455 pacientai.

Be tyrimo ataskaitos AI58, jokių venų ar arterijų tromboembolinių reiškinų atliekant šiuos 10 rinkodaros teisės turėtojo užsakytų klinikinių tyrimų su CAED (2 mg/0,035 mg) nenustatyta. Tyrime AI58 vienam CAED vartojusiam pacientui išsivystė venų tromboembolija.

Rinkodaros teisės turėtojas sistemingai peržiūrėjo mokslinę literatūrą apie klinikinius tyrimus, susijusius su širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis bei CAED (2 mg/0,035 mg), (kirpinio data: 2013 m. vasario 14 d.) duomenų bazėse MEDLINE, EMBASE, „Derwent Drug File“ ir „BIOSIS Previews“. Nė vieno iš nustatytų 118 mokslinėje literatūroje aprašytų klinikinių tyrimų metu neužregistruota venų ar arterijų tromboembolijos atvejų ar širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinų.

Saugumo stebėjimo poregistraciniu laikotarpiu tyrimai

Šiuo metu vykdomi du dideli stebėjimo poregistraciniu laikotarpiu tyrimai, kurie suteikia epizodinių duomenų apie vaistinių preparatų su CAED (2 mg/0,035 mg) vartojimą. Šiuose tyrimuose (INAS-OC ir INAS-SCORE) tiriamas sudėtinio kontraceptiko YAZ (3 mg drospirenono/0,020 mg etinilestradiolio) ir sudėtinio kontraceptiko Qlaira (dienogesto ir estradiolio valerato derinys, laipsniškai mažinamos dozės režimas) saugumas. Šiuose tyrimuose hormoniniai preparatai su CAED (2 mg/0,035 mg) tiriami kaip palyginamųjų atšakų tiriamųjų vartojami vaistai. Atliekant abu tyrimus, visų į tyrimus įtrauktų moterų, kurioms išrašytas geriamasis kontraceptikas, buvo klausiama apie to vaisto išrašymo priežastį gydymo pradžioje (gavus receptą). Kadangi šie du tyrimai yra stebimieji tyrimai, kurių metu rinkai pateikti nauji sudėtiniai geriamieji kontraceptikai lyginami su palyginamaisiais vaistais, nenustatyta jokių palyginamosios grupės pacienčių vartojamų geriamųjų hormoninių derinių apribojimų. Sveikatos priežiūros specialistai įtraukė CAED (2 mg/0,035 mg) vartojančias moteris į šiuos tyrimus todėl, kad daugelyje Europos šalių CAED informaciniuose dokumentuose nurodyta moterims, kurioms būtinas nuo androgenų priklausomų odos ligų gydymas, skirtos kontracepcijos indikacija.

Tyrimas INAS-OC

INAS-OC – tai 6 Europos šalyse ir JAV atliekamas perspektyvinis, neintervencinis, aktyvus stebėjimo tyrimas, kuriuo numatyta įvertinti geriamųjų kontraceptikų ir CAED (2 mg/0,035 mg) bei YAZ (3 mg drospirenono/0,020 mg etinilestradiolio) ir Yasmin (3 mg drospirenono/0,030 mg etinilestradiolio) trumpalaikio ir ilgalaikio vartojimo keliamą riziką. Pagrindiniai rezultatai, kurie svarbūs šiuo atveju, tai širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai, visų pirma venų ir arterijų tromboembolijos atvejai, vartojant geriamuosius kontraceptikus. Į tyrimą įtraukta iš viso 1 672 preparatus su CAED (2 mg/0,035 mg) vartojančios moterys, kurios sudarė 7,5 % visos tiriamųjų populiacijos.

Šio tyrimo pradžioje maždaug 60 % moterų, kurioms išrašytas preparatas su CAED, užpildytame klausimyne nurodė, kad CAED (2 mg/0,035 mg) joms išrašytas dėl aknės ir (arba) policistinio kiaušidžių sindromo (PKS). Taip nutiko nepaisant to, kad pagal įtraukimo į tyrimą kriterijus buvo numatyta atrinkti daugiausia tokių pacienčių, kurių pirminė konsultacijos priežastis būtų kontracepcija. Tai, kad moterys prisiminė sąsają su akne ir (arba) PKS, leidžia manyti, jog vizito pas gydytoją metu su kiekviena moterimi buvo konkrečiai aptartas poreikis skirti gydymą nuo odos ligų ir (arba) hiperandrogenizmo, kuris ir lėmė sprendimą išrašyti CAED (2 mg/0,035 mg).

Tyrimas INAS-SCORE

Tyrimas INAS-SCORE pradėtas, kai Europos (2009 m. rugsėjo mėn.) ir JAV (2010 m. spalio mėn.) rinkoms pateiktas vaistinis preparatas Qlaira (dienogesto ir estradiolio valerato derinys, laipsniškai mažinamos dozės režimas); tai yra perspektyvinis, neintervencinis, Austrijoje, Prancūzijoje, Vokietijoje, Italijoje, Lenkijoje, Švedijoje, JK ir JAV po vaisto patvirtinimo atliekamas saugumo tyrimas. Šio (tebevykdomo) tyrimo tikslas – įvertinti geriamųjų kontraceptikų, įskaitant CAED (2 mg/0,035 mg), bei Qlaira (dienogesto ir estradiolio valerato derinys, laipsniškai mažinamos dozės režimas) trumpalaikio ir ilgalaikio vartojimo keliamą riziką.

Į tyrimą įtrauktos iš viso 1 094 preparatus su ciproterono acetatu vartojančios moterys, kurios pagal 6-ą šio tebevykdomo tyrimo ataskaitą sudaro 5,5 % visos tiriamųjų populiacijos.

Šio tyrimo metu maždaug 67 % moterų, kurioms buvo išrašytas preparatas su ciproterono acetatu, po diskusijos su savo sveikatos priežiūros specialistu prisiminė, jog šis vaistinis preparatas joms buvo išrašytas dėl aknės ir (arba) PKS, o tai leidžia manyti, kad konsultacijos metu buvo aptarta odos liga, kuri ir buvo nurodyta kaip pagrindinė CAED (2 mg/0,035 mg) išrašymo priežastis.

Rinkodaros teisės turėtojas pakomentavo, kad iš šių dviejų tyrimų duomenų matyti, jog net kai pirminė konsultacijos priežastis beveik neabejotinai buvo kontracepcijos klausimas, 63 % CAED

(2 mg/0,035 mg) išrašymo atvejų pačios pacientės susiejo su akne ir (arba) hiperandrogenine būkle. Norint sužinoti realią tokių atvejų procentinę dalį, reikėtų tiesiogiai apklausti šiuos vaistinius preparatus išrašiusius gydytojus. Nė vieno tyrimo metu tokie duomenys nebuvo renkami, todėl, vertinant duomenis, reikėtų atsižvelgti į šį tyrimo modelio trūkumą.

Kohortiniai tyrimai

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė 6 kohortinių tyrimų (iš kurių 2 – su papildomomis lizdinėmis atvejo ir kontrolės analizėmis) ir 7 atvejo ir kontrolės tyrimų, kuriuos atliekant vertinta su CAED susijusi venų tromboembolijos rizika, bei vieno kohortinio tyrimo, kurį atliekant vertinta su CAED susijusi arterijų tromboembolijos rizika, apžvalgą. Šių tyrimų metu venų tromboembolijos rizika vartojant CAED buvo lyginama su venų tromboembolijos rizika nevartojant CAED arba vartojant įvairius sudėtinius geriamuosius kontraceptikus (SGK). Jokių palyginamųjų saugumo duomenų, susijusių su preparatais, kurie buvo įregistruoti pagal aknės ir (arba) hirsutizmo ir (arba) PKS gydymo indikaciją, nepateikta.

Nė viename iš šių tyrimų nepateikta informacijos apie mirtinus venų tromboembolijos atvejus tarp CAED vartojusių moterų, išskyrus *Seaman* (2003 m.) tyrimą, kuriame nurodyta, kad nė vienas iš 179 venų tromboembolijos atvejų, įskaitant 23 atvejus nustatytus CAED (2 mg/0,035 mg) vartojusių moterų grupėje, nebuvo mirtinas.

Atlikti keli stebimieji tyrimai, kurių metų vertinta venų tromboembolijos rizika vartojant CAED (2 mg/0,035 mg). Pagal santykinę riziką, CAED vartojančios moteris lyginant su CAED nevartojančiomis arba kitus sudėtinius geriamuosius kontraceptikus vartojančiomis moterimis, ir pagal absoliučią venų tromboembolijos riziką šie tyrimai labai skiriasi vienas nuo kito. Atlikus pirmuosius tyrimus, nustatyta, kad (idiopatinės) venų tromboembolijos rizika vartojant CAED yra didesnė, nei vartojant SGK su levonorgestreliu arba įprastą SGK su nedideliu estrogeno kiekiu (<50 µg) (*Vasilakis-Scaramozza & Jick*, 2001; *Seaman et al.*, 2003). Atlikus tolesnius tyrimus (*Lidegaard et al.*, 2003; *Seaman et al.*, 2004) (atliekant pastarąjį, analizuotas iškraipiančiojo veiksnio klausimas), prieita prie išvados, kad absoliuti venų tromboembolijos rizika vartojant CAED nėra daug didesnė, nei vartojant sudėtinius geriamuosius kontraceptikus. Naujesni tyrimai, kuriuose vertinta venų tromboembolijos rizika vartojant įvairius sudėtinius geriamuosius kontraceptikus ir CAED (įskaitant *Lidegaard* (2009) ir *Hylckama* (2009), turėjo didelių metodinių trūkumų (nebuvo duomenų apie iškraipiančiuosius veiksnius), dėl kurių iškilo klausimų dėl šių tyrimų išvadų patikimumo. Be to, CAED ir sudėtinių geriamųjų kontraceptikų vartojimo ypatumai gali smarkiai skirtis.

Vartojant CAED (2 mg/0,035 mg), kuris skiriamas pagal nuo androgenų priklausomų ligų, kaip antai aknės, gydymo indikaciją ir iš kurio etiketės galima suprasti, jog palengvėjus simptomams, gydymą šiuo vaistu galima nutraukti, o simptomams atsinaujinus – vėl pradėti, gydymas tikriausiai bus pertraukiamas ir vėl pradedamas iš naujo dažniau, nei vartojant kitus vaistinius preparatus. Iš naujų duomenų matyti, kad po pertraukos vėl pradėjus vartoti sudėtinius geriamuosius kontraceptikus arba juos pakeitus kitais, kyla didesnė rizika. Apskritai nėra jokių įtikinamų duomenų, kurie patvirtintų, kad vartojant CAED (2 mg/0,035 mg) venų tromboembolijos rizika yra didesnė, nei vartojant sudėtinius geriamuosius kontraceptikus, įskaitant kontraceptikus su levonorgestreliu.

Epidemiologiniai tyrimai leidžia manyti, jog apskritai sudėtinių geriamųjų kontraceptikų vartojimas susijęs su padidėjusia arterijų trombozinių ir tromboembolinių ligų, kaip antai miokardo infarkto, ir galvos smegenų kraujagyslių reiškinių rizika. Šie reiškiniai reti. Arterijų tromboemboliniai reiškiniai gali kelti pavojų gyvybei arba sukelti mirtį. Duomenų apie arterijų trombozines ir tromboembolines ligas vartojant CAED (2 mg/0,035 mg) arba vieną ciproterono acetatą yra labai nedaug. Neseniai atlikto tyrimo metu (*Lidegaard*, 2012) lyginant santykinę trombozinio insulto ir miokardo infarkto riziką vartojant įvairius progestinus, įskaitant levonorgestrelį, ir jų nevartojant, nustatyta, jog santykinė šių reiškinių rizika tokiais atvejais yra panašaus dydžio ir nesiskiria vartojant skirtingus progestinus. Be to,

palyginus santykinę riziką vartojant CAED (2 mg/0,035 mg) ir jo nevartojant, statistinio reikšmingumo lygio nepavyko pasiekti.

Poregistraciniu laikotarpiu užregistruoti atvejai

Tromboemboliniai reiškiniai yra žinomos ir retos nepageidaujamos reakcijos į vaistus, susijusios su preparatų, kurių sudėtyje yra estrogeno ir progestogeno, įskaitant CAED (2 mg/0,035 mg), vartojimu.

Originalaus preparato rinkodaros teisės turėtojas teikia metinius periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus dėl su CAED susijusios informacijos apie tromboembolinius reiškinius. Pateikus paskutinį PSUR (ataskaitinis laikotarpis: 2011 m. birželio 1 d.–2012 m. gegužės 31 d.; galutinis duomenų įrašymo terminas (angl. *data lock point*, DLP) – 2012 m. gegužės 31 d.), visų užregistruotų (arterijų, venų ir nepatiksintų) trombozinių ir (arba) tromboembolinių reiškinių rodiklis ataskaitiniu laikotarpiu buvo 1,3 reiškinio 100 000 moters metų. Per ankstesnius šešis PSUR laikotarpius jų rodiklis svyravo nuo 0,8 iki 1,5 reiškinio 100 000 moters metų, taigi nėra jokių įrodymų, kad bendras užregistruotų trombozinių ir (arba) tromboembolinių reiškinių rodiklis būtų padidėjęs. Užregistruotų trombozinių ir (arba) tromboembolinių reiškinių atvejų rodiklis mažesnis už venų tromboembolijos atvejų skaičių, nustatytą atliekant epidemiologinius tyrimus.

Nuo CAED (2 mg/0,035 mg) pateikimo pasaulinei rinkai iki 2013 m. sausio 30 d. rinkodaros teisės turėtojas iš įvairiose pasaulio šalyse esančių duomenų šaltinių gavo informacijos apie 968 moterims diagnozuotų įvairaus pobūdžio (arterijų, venų ir nepatiksintų) trombozinių ir (arba) tromboembolinių reiškinių atvejus (sunkūs: 93 %; nesunkūs: 7 %; mediciniškai patvirtinti: 85 %; mediciniškai nepatvirtinti: 15 %). Vienas šių 968 atvejų užregistruotas atliekant klinikinį tyrimą ME94162 / AI58. Šie 968 atvejai sudaro 7 % visų iki 2013 m. sausio 30 d. gautų pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius (iš viso $n = 13\,875$).

Pagal indikaciją (t. y. dėl androgeninių simptomų) CAED (2 mg/0,035 mg) išrašytas 40 % atvejų, o 31 % atvejų šis vaistinis preparatas išrašytas ne pagal patvirtintas indikacijas (kaip kontraceptikas arba menstruacijų ciklui sureguliuoti). 30 % atvejų indikacija, pagal kurią vaistas buvo išrašytas, nežinoma.

Bendras visuotinis spontanių pranešimų apie visus užregistruotus trombozinių ir (arba) tromboembolinių reiškinių atvejus rodiklis (angl. *overall global spontaneous reporting rate*) – 1,3 pranešimo 100 000 moters metų. Šis įvertis pagrįstas apskaičiuota šio preparato vartojimo trukme visame pasaulyje – 75 417 345 moters metų – ir iš viso pasaulio gautų pranešimų apie tromboembolinius reiškinius skaičiumi (968).

Pranešimuose nurodytas 877 (90,6 %) iš 968 pacientų amžius. Nepageidaujami reiškiniai pasireiškė 13–63 metų moterims (vidutinis amžius – 27 metai; amžiaus mediana – 25 metai). 88 (9,1 %) pranešimuose apie nepageidaujamą reakciją į vaistus nurodyta, kad pacientams buvo mažiau nei 18 metų, 639 (66 %) pacientai buvo 18–35 metų, o 150 (15,5 %) pranešimų nurodytas pacientų amžius buvo daugiau kaip 35 metai. 91 (9,4 %) paciento amžius nenurodytas.

Pranešimuose nurodytas 258 (26,7%) iš 968 pacientų svoris ir ūgis. Šių pacientų kūno masės indeksas (KMI) svyravo nuo 15 iki 54 (vidutinis KMI – 24, KMI mediana – 23), o didesnis kaip 30 kg/m² KMI nurodytas 33 (3,4 %) iš šių pranešimų.

Daugiausia pranešimų gauta apie pacientus, kurių amžiaus – 18–35 metų (66 %). Tai nereiškia, kad nepageidaujamų reiškinių dažnis šioje amžiaus grupėje yra didesnis – tiesiog gauta daugiau su šia amžiaus grupe susijusių pranešimų, kadangi informacijos apie vaisto vartojimą pagal amžiaus grupes nepateikta.

Kartu vartojami vaistai

879 (90,8 %) tromboembolinių reiškinių atvejais iš 968 CAED (2 mg/0,035 mg) buvo vienintelis įtariamas vaistas. CAED (2 mg/0,035 mg) dažnai vartojamas kartu su 10 mg ciproterono, skirtingomis paros dozėmis, antiandrogeniniam poveikiui sustiprinti. Todėl iš įvairiose pasaulio šalyse esančių duomenų šaltinių išrinkti užregistruoti tromboembolinių reiškinių atvejai apima ir tuos atvejus, kai CAED (2 mg/0,035 mg) buvo vartojamas kartu su 10 mg ciproterono (iš viso 48 atvejai (5 %)). Iš 10 mg ciproterono dozės ženklinimo matyti, kad sudėtinės terapijos vartojant CAED ir 10 mg ciproterono saugumo charakteristikos yra skirtingos.

Be to, 21 (2,2 %) iš užregistruotų tromboembolinių reiškinių atvejų tuo pačiu metu vartotas kitas hormoninis kontraceptikas nurodytas kaip papildomas įtariamas vaistas; 20 pacienčių tuo pačiu metu vartojo įvairius sudėtinius geriamuosius kontraceptikus, o vienu atveju moteriai į gimdą buvo įstatyta spiralė (į gimdą įstatyta levonorgestrelį atpalaiduojanti sistema).

Be to, 20 (2,1 %) pacienčių tuo pačiu metu vartojo kitus įtariamus vaistus, kaip antai citalopramą, talidomidą, olanzapiną, antineoplastinius vaistus, natalizumabą, metilprednizolono natrio sukcinatą, antibiotikus arba izotretinoiną.

Nemirtini atvejai

892 atvejais (92,1 %) iš 968 užregistruoti nemirtini su CAED (2 mg/0,035 mg) vartojimu susiję tromboemboliniai reiškiniai, 760 iš jų – mediciniškai patvirtinti. Apskaičiavus visuotinį spontaninių pranešimų apie nemirtinus tromboembolinius reiškinius rodiklį, tai būtų 1,2 pranešimo 100 000 moters metų vartojant CAED (2 mg/0,035 mg).

Mirtini atvejai

76 (7,9 %) pranešimuose apie nepageidaujamas reakcijas į vaistus iš 968 nurodyti mirtini tromboembolijos atvejai; 66 atvejai buvo mediciniškai patvirtinti, o 10 pranešimų – mediciniškai nepatvirtinti atvejai, apie kuriuos pranešė patys vartotojai.

Apskaičiavus visuotinį spontaninių pranešimų apie mirtinus tromboembolinius reiškinius rodiklį, tai būtų 0,10 pranešimo 100 000 moters metų vartojant CAED (2 mg/0,035 mg). Iš šių 76 pranešimų, 67 (88,2 %) atvejais pranešta apie plaučių emboliją su užregistruota giliųjų venų tromboze ar nespecifine tromboze arba be jų; 8 (10,5 %) pranešimuose aprašyti smegenų reiškiniai, o 1 (1,3 %) atveju pranešta apie kelis reiškinius – dispnėją, išsėtinę intravaskulinę koaguliaciją ir kraujo apytakos sutrikimą, kurie išsivystė esant daugybiniam organų nepakankamumui, ūminiam kepenų nepakankamumui, hepatinei komai, kaulų čiulpų nepakankamumui, grybeliniam sepsiui, plaučių uždegimui ir hematofaginei histiocitozei; šios ligos diagnozuotos alkoholiu piktnaudžiausiais ūmine mieloidine leukemija sergančiais moteriais, kuriai buvo taikoma polichemoterapija ir antibiotikų terapija. Mirtinų arterijų tromboembolijos atvejų neužregistruota.

Arterijų tromboemboliniai reiškiniai

52 (5,4 %) iš duomenų bazės išrinktais atvejais iš 968 pranešta apie vieną arba kelis su CAED (2 mg/0,035 mg) vartojimu susijusius arterijų tromboembolinius reiškinius.

Apskaičiavus bendrą pranešimų apie nepageidaujamas reakcijas į vaistus rodiklį, tai būtų 0,07 pranešimo 100 000 moters metų vartojant CAED (2 mg/0,035 mg). Šis įvertis pagrįstas apskaičiuota šio preparato vartojimo trukme – 75 417 345 moters metų – ir iš viso pasaulio gautų pranešimų apie arterijų embolinius ir trombozinius reiškinius skaičiumi (52).

Mirtinų arterijų tromboembolijos atvejų neužregistruota.

Venų tromboemboliniai reiškiniai

789 (81,5 %) iš duomenų bazės išrinktais atvejais iš 968 pranešta apie vieną arba kelis su CAED (2 mg/0,035 mg) vartojimu susijusius venų tromboembolinius reiškinius.

Apskaičiavus bendrą pranešimų apie nepageidaujamas reakcijas į vaistus rodiklį, tai būtų 1,05 pranešimo 100 000 moters metų vartojant CAED (2 mg/0,035 mg). Šis įvertis pagrįstas apskaičiuota šio preparato vartojimo trukme – 75 417 345 moters metų – ir iš viso pasaulio gautų pranešimų apie venų embolinius ir trombozinius reiškinius skaičiumi (789).

Informacija gauta po kirpinio datos – 2013 m. sausio 30 d.

Dėl žiniasklaidos dėmesio pradėjus kreipimosi procedūrą, iš abiejų pusių gauta po kelis pranešimus. Be 968 tromboembolinių reiškinių atvejų, kurie pateikti pagrindinėje analizėje, iš įvairiose pasaulyje esančių duomenų šaltinių rinkodaros teisės turėtojas gavo informacijos apie 175 CAED (2 mg/0,035 mg) vartojusioms moterims diagnozuotų įvairaus pobūdžio (arterijų, venų ir nepatikslingų) trombozinių ir (arba) tromboembolinių reiškinių atvejus (visi sunkūs; mediciniškai patvirtinti – 38,3 %, n=67; mediciniškai nepatvirtinti – 61,7 %, iš viso n=108). Iš šių 175 atvejų, 15 atvejų pranešta apie mirtinas pasekmes (4 atvejai – mediciniškai pavirtinti, 11 – mediciniškai nepatvirtintų atvejų, apie kuriuos pranešė patys vartotojai).

Pagal naujausius duomenis iki 2013 m. kovo 6 d. iš viso buvo gauti 1 143 pranešimai apie tromboembolinius reiškinius.

Bendras visuotinis spontaninių pranešimų apie visus užregistruotus bet kokių tromboembolinių reiškinių atvejus rodiklis galutinę duomenų įrašymo dieną (DLP), 2013 m. kovo 6 d., yra apytikriai 1,5 pranešimo 100 000 moters metų, 1,4 pranešimo apie nemirtinus tromboembolinius reiškinius 100 000 moters metų ir 0,1 pranešimų apie mirtinus tromboembolinius reiškinius 100 000 moters metų vartojant CAED (91 (8 %) mirtinas atvejis iš visų 1143 atvejų).

Taigi, tromboemboliniai reiškiniai yra žinomos nepageidaujamos reakcijos į vaistus, susijusios su preparatu, kurių sudėtyje yra estrogeno ir progestogeno, vartojimu. Padidėjusios trombozinių ir (arba) tromboembolinių reiškinių (kurie 1–2 % atvejų gali būti mirtini), rizikos duomenys pateikiami bendrovės pagrindinių duomenų apie CAED (2 mg/0,035 mg) lape (angl. *Core company data sheet*, CCDS).

Be to, PRAC rekomendavo skyriuje apie kraujo apytakos sutrikimus pateikti informacijos apie gydymo atnaujinimą arba perėjimą prie kitų vaistinių preparatų, t. y. nurodyti, kad pirmaisiais metais, kai moteris pradeda vartoti CAED (2 mg/0,035 mg) arba kai po ne trumpesnės kaip mėnesio pertraukos vėl pradeda vartoti kontraceptikus arba juos pakeičia kitais, venų tromboembolijos rizika yra didžiausia.

b. Vartojimas ne pagal patvirtintas indikacijas (angl. off-label use)

CAED (2 mg/0,035 mg) vartojimas ne pagal patvirtintas indikacijas apibrėžtas atsižvelgiant į šio preparato terapines indikacijas, kadangi skirtingose šalyse preparato charakteristikų santraukoje nurodytos indikacijos formuluotės skiriasi dėl sveikatos priežiūros institucijų nacionalinio lygmens veiksmų reaguojant į 2002 m. EMA farmakologinio budrumo darbo grupės atliktą preparato peržiūrą.

Vartojimas ne pagal patvirtintas indikacijas – tai visų pirma CAED (2 mg/0,035 mg) skyrimas kontraceptinėms reikmėms pacientėms, kurioms gydymas nuo aknės nereikalingas. Peržiūrėti duomenys keliose duomenų bazėse.

IMS kaupiami duomenys apie vaistų išrašymą šiuo atveju nelabai vertingi, nes šioje duomenų bazėje nėra kategorijos „kontracepcija nesant aknės“. Be to, IMS nepateikiama sisteminga informacija apie

paciento ligos istoriją (pvz., anksčiau diagnozuotą aknę arba hiperandrogeninius simptomus) ar klinikinių tyrimų rezultatai, kadangi gydytojai paprastai į šią duomenų bazę įtraukia tik minimalią privalomąją informaciją. Ši trūkstama informacija būtų itin svarbi siekiant įvertinti tikruosius motyvus, dėl kurių vaistus išrašantys gydytojai pasirenka vieną, o ne kitą preparatą.

„Cegedim“ reklaminėje informacijoje nurodyta, jog 32 % atvejų CAED vartojamas tik kontracepcijos tikslais, o išilginio pjūvio duomenys rodo, kad šis vaistas tik kaip kontracepcijos priemonė vartojamas 3,4 % atvejų; remiantis „Pharmalink“ paneliniais duomenimis, Vokietijoje šis vaistas kaip kontraceptinė priemonė vartojamas 53 % atvejų, iš kurių 75 % jis skirtas dėl aknės, o 25 % atvejų – dėl kitų priežasčių.

Reikia atkreipti dėmesį į tai, kad sveikatos priežiūros specialistų paminėta policistinio kiaušidžių sindromo (PKS) indikacija apima CAED vartojimą gydant su androgenais susijusius PKS simptomus, kaip antai aknę ar hirsutizmą.

IMS įžvalgos apie vaisto išrašymo ypatumus Prancūzijoje (angl. *IMS Prescriptions Insight Data for France* (ANSM naudos ir rizikos peržiūra, 2013 m. vasario 5 d.) leidžia manyti, jog vaistai, kurių sudėtyje yra CAED (2 mg/0,035 mg), išrašomi kaip kontracepcijos priemonė.

Taip nutinka 54 % iš tų 60 % atvejų, kai CAED išrašo bendrosios praktikos gydytojai (t. y. 32,4 % visų šio preparato išrašymo atvejų), ir 75 % atvejų iš tų 36 % atvejų, kai CAED išrašo ginekologai (27,8 % visų šio preparato išrašymo atvejų), o tai leidžia manyti, jog maždaug 60 % visų Prancūzijoje išrašomų CAED (2 mg/0,035 mg) receptų būtų susiję su kontracepcija, todėl atsižvelgiant į tai, kad Prancūzijoje patvirtinta tik aknės indikacija, tai būtų vartojimas ne pagal patvirtintas indikacijas.

Du dideli šiuo metu vykdomi stebėjimo poregistraciniu laikotarpiu tyrimai (INAS-OC ir INAS-SCORE) suteikia epizodinių duomenų apie CAED vartojimą. Šiuose tyrimuose tiriamas atitinkamai sudėtinio geriamojo kontraceptiko YAZ (3 mg drospirenono/0,020 mg etinilestradiolio) ir sudėtinio geriamojo kontraceptiko Qlaira (dienogesto ir estradiolio valerato derinys, laipsniškai mažinamos dozės režimas) saugumas. Šių tyrimų metu hormoniniai preparatai su CAED tiriami kaip palyginamųjų atšakų tiriamųjų vartojami vaistai.

Šie tyrimai suteikia informacijos apie CAED (2 mg/0,035 mg) kaip kontraceptiko vartojimą.

Iš 1672 į tyrimą INAS-OC įtrauktų preparatus su ciproterono acetatu vartojančių moterų (jos sudaro 7,5 % visos tiriamųjų populiacijos) 28,1 % moterų jį vartoja kaip kontraceptiką. Šiame tyrime maždaug 60 % moterų, kurioms išrašytas preparatas su ciproterono acetatu, tyrimo pradžioje užpildytame klausimyne nurodė, kad CAED (2 mg/0,035 mg) joms buvo išrašytas dėl aknės ir (arba) PKS.

Iš 1 094 tyrime INAS-SCORE dalyvaujančių preparatus su ciproterono acetatu vartojančių moterų (jos sudaro 5,5 % visos tiriamųjų populiacijos) 20,2 % moterų jį vartoja kaip kontraceptiką.

Iš šių dviejų tyrimų duomenų matyti, jog net kai pirminė konsultacijos priežastis beveik neabejotinai buvo kontracepcij, 63 % CAED (2 mg/0,035 mg) išrašymo atvejų pačios pacientės susiejo su akne ir (arba) hiperandrogenine būkle.

Akivaizdu, kad galiojant šiuo metu ES patvirtintoms indikacijoms, CAED skiriamas ir ne pagal patvirtintas indikacijas. Remiantis IMS 2012 m. duomenis iš 16 Europos valstybių, procentinė CAED (2 mg/0,035 mg) išrašymo pagal aknės indikaciją atvejų dalis svyruoja nuo 0 iki 54 %, kai mediana – 9 %. PRAC apsvarstė visus pirmiau minėtus duomenis apie vaistinius preparatus su CAED (2 mg/0,035 mg) ir rekomendavo patikslinti šių preparatų indikaciją.

Išvados dėl saugumo

PRAC apsvarstė visus šiuo metu turimus saugumo duomenis apie vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra CAED (2 mg/0,035 mg), ir rekomendavo į jų kontraindikacijų sąrašą įtraukti pacientus, kuriems anksčiau buvo diagnozuota venų trombozė arba nustatytas paveldimas polinkis sirgti šia liga. Be to, PRAC pabrėžė, kad šių preparatų negalima vartoti kartu su kitais hormoniniais kontraceptikais ir kad poreikį tęsti gydymą šiais vaistais reikėtų vertinti nuolat, turint omeny, kad iki simptomų palengvėjimo gali praeiti ne mažiau kaip trys mėnesiai.

Klinikinis veiksmingumas

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra CAED (2 mg/0,035 mg), turi antiandrogeninį poveikį. Poveikis hirsutizmui ir seborėjai daugiausia tirtas gydant aknę ir (arba) policistinį kiaušidžių sindromą (PKS).

Šių vaistinių preparatų veiksmingumas gydant vidutinio sunkumo ir sunkios formos aknę (su seborėja arba be jos) ir (arba) hirsutizmą įrodytas atlikus daugiau kaip 30 užsakovo finansuotų ir nefinansuotų tyrimų su moterimis, kurios serga nuo jautrumo androgenams priklausomomis odos ligomis, įskaitant palyginamuosius, nekontroliuojamus ir bandomuosius tyrimus. Simptomai palengvėja ne greičiau kaip per tris mėnesius, ir kuo gydymo trukmė ilgesnė, tuo poveikis stipresnis.

a. Hirsutizmo gydymas

Atlikus 13 tyrimų, kuriuose CAED buvo lyginamas su kitomis gydymo priemonėmis, įrodyta, kad šiuo vaistiniu preparatu veiksmingai gydomas (daugiausia PSK sergančioms pacientėms diagnozuotas) hirsutizmas. Neseniai atliktas leidiniuose paskelbtas tyrimas, kuriame CAED (2 mg/0,035 mg) buvo lyginamas su drospirenono ir etinilestradiolio deriniu bei desogestrelio ir etinilestradiolio deriniu, parodė, kad po 6 mėnesių šių vaistinių preparatų veiksmingumas buvo vienodas, tačiau praėjus 12 mėnesių CAED (2 mg/0,035 mg) antiandrogeninis poveikis buvo stipriausias, drospirenono ir etinilestradiolio derinio – antras pagal stiprumą, o desogestrelio ir etinilestradiolio derinio – silpniausias. Manoma, kad tai lemia ciproterono, drospirenono ir desogestrelio antiandrogeninių savybių skirtumai. Ciproteronas turi stipriausią antiandrogeninį poveikį.

Devyni klinikiniai tyrimai iš „Cochrane“ parengtos apžvalgos apie hirsutizmo gydymą atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus. Tik viename tyrime CAED (2 mg/0,035 mg) veiksmingumas buvo lyginamas su placebo poveikiu. Šiame tyrime nustatytas reikšmingas subjektyvus hirsutizmo požymių pagerėjimas, tačiau jokie objektyvaus vertinimo nebuvo atlikta.

CAED (2 mg/0,035 mg) lyginant su kitais vaistiniais preparatais (spironolaktonu, finasteridu, gonadotropino liberino (GnRH) analogais, ketokonazolu), jokių klinikinių skirtumų gydant hirsutizmą nenustatyta. Vienintelis klinikinių tyrimų rezultatų skirtumas buvo po 12 mėnesių nustatytas daug geresnis vertinimas pagal *Ferriman Gallwey* skalę, kai CAED buvo lyginamas su flutamidu.

b. Seborėja

Seborėja daugiausia buvo vertinama gydant aknę. CAED (2 mg/0,035 mg) poveikis seborėjos simptomams, kaip antai riebiai odai ir plaukams, pasireiškia po 3–4 gydymo ciklų, ir kuo gydymas ilgesnis, tuo gydymo rezultatai geresni. Panašiai, kaip ir gydant aknę, procentinė dalis, kuria vertinamas seborėjos simptomų palengvėjimas, kiekviename tyrime skiriasi ir priklauso nuo taikytų poveikio vertinimo metodų.

Androgeninė alopecija

Turimi duomenys apie CAED veiksmingumą gydant androgeninę alopeciją (išskyrus jo veikimo mechanizmą) – tai tik vienas nedidelis tyrimas (DeCecco L *et al.*, 1987), kurį atlikus nustatyta tik nedidelė šio preparato nauda.

c. Aknė be androgeninių požymių

Dėl aknės be androgeninių požymių, atlikus vieną tyrimą, kuriame CAED buvo lyginamas su sisteminio poveikio antibiotiku tetraciklinu, nustatyta, kad šių preparatų veiksmingumas panašus (Greenwood R *et al.*, 1985). Atlikus du tyrimus (A18566, 2004; Palombo-Kinne E *et al.*, 2009), kuriuose CAED (2 mg/0,035 mg) buvo lyginamas su sudėtinu geriamuoju kontraceptiku, kurioje yra dienogesto, ir su sudėtinu geriamuoju kontraceptiku, kuriame yra norgestimato, taip pat nustatyta, kad jų veiksmingumas panašus.

Dviejuose tyrimuose CAED (2 mg/0,035 mg) buvo lyginamas su levonorgestrelio ir etinilestradiolio deriniu. Iš tyrimų rezultatų matyti, kad po 6 gydymo mėnesių CAED (2 mg/0,035 mg) buvo veiksmingesnis ir veiksmingumo požiūriu statistiškai reikšmingai pranašesnis nei levonorgestrelio ir etinilestradiolio derinys.

Neseniai „Cochrane“ parengtoje apžvalgoje (Arowojolu, AO. *et al.*, 2012), kurioje buvo vertinamas sudėtinių geriamųjų kontraceptikų veiksmingumas gydant aknę, teigiama, kad kalbant apie palyginamojo kontraceptikų veiksmingumo skirtumus, turimų duomenų pernelyg mažai, kad būtų galima atlikti bet kokią patikimą palyginamąją analizę. Tačiau, remdamiesi turimais patikimiausiais įrodymais, autoriai priėjo prie išvados, kad vartojant gydymo priemonę su ciproterono acetatu, aknės simptomai pagerėjo labiau, nei vartojant gydymo priemonę su levonorgestreliu; kad aknės gydymo ciproterono acetatu rezultatai buvo geresni, nei gydymo desogestreliu, tačiau tyrimų rezultatai prieštaravimo vieni kitiems; ir, galiausiai, kad gydymo priemonė su drospirenonu buvo veiksmingesnė už gydymo priemones su norgestimatu arba nomegestrolio acetatu, tačiau ne tokia veiksminga, kaip gydymas ciproterono acetatu.

d. Kontraceptinis poveikis

Kontraceptinis CAED (2 mg/0,035 mg) poveikis buvo tiriamas rinkodaros teisės suteikimo metu atliekant kelis tyrimus. Bendras CAED (2 mg/0,035 mg) Pearl indeksas dideliame klinikiname tyrime buvo 0,12, kai viršutinė 95 % pasikliautinumo intervalo riba – 0,44. Skaičiavimai atitiko moterims skirtų steroidinių kontraceptikų klinikinio tyrimo gairėse² nustatytus tikslumo reikalavimus.

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

1 lentelė. Pearl indeksas, remiantis CAED (2 mg / 0,035 mg) klinikinių tyrimų duomenimis (tyrimas 8186; Aydınlik et al. (1990))

	Nenaudota kontracepcijos priemonė	Iš viso
Ciklų skaičius	20 746*	21 196
Nėštumų skaičius	0	2
Pearl indeksas	0	0,1226647
Dvipusis 95 % pasikliautinis intervalas	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

*Apskaičiuotas kaip bendras ciklų skaičius (n=21 196) minus ciklų, kurių metu pacientė vaisto neišgėrė, skaičius (n=450).

Be to, kontraceptinis CAED (2 mg/0,035 mg) poveikis buvo tiriamas europiniame aktyvaus stebėjimo tyrime (EURAS). Lyginant Pearl indeksus tyrime EURAS, nustatytas CAED (2 mg/0,035 mg) Pearl indeksas buvo 0,37 (95% pasikliautinis intervalas – 0,19–0,65), t. y. panašus į patvirtintų sudėtinių kontraceptikų Pearl indeksą (jis svyruoja nuo 0,48 iki 0,63).

Išvados dėl veiksmingumo

PRAC apsvarstė visus pateiktus kumuliacinius veiksmingumo ir saugumo duomenis, susijusius su aknės, seborėjos, hirsutizmo ir alopecijos indikacijomis. Komitetas taip pat atkreipė dėmesį į turimus duomenis, susijusius su hormoniniu kontraceptiniu vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), poveikiu. PRAC nuomone, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), nauda tebėra didesnė už jų keliamą riziką gydant su jautrumu androgenams susijusia, vidutinio sunkumo ar sunkios formos akne (su seborėja arba be jos) ir (arba) hirsutizmu sergančias vaisingo amžiaus moteris. Aknei gydyti šie vaistiniai preparatai turėtų būti vartojami tik jei vietinio poveikio vaistų terapija arba gydymas sisteminio poveikio antibiotikais buvo nesėkmingas. Dėl alopecijos, atsižvelgdamas į labai negausius veiksmingumo duomenis, PRAC priėjo prie išvados, kad šių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas, todėl jų nebegalima skirti pagal šią terapinę indikaciją.

Rizikos mažinimo priemonės

Įgyvendindamas rizikos mažinimo priemones, PRAC, atsižvelgęs į visus duomenis, patvirtino atnaujintą indikaciją, jos formuluotėje nurodydamas ligas, kurių gydymui šie preparatai skirti.

Atsižvelgdamas į venų ir arterijų tromboembolijos riziką, PRAC laikėsi nuomonės, jog reikia užtikrinti, kad preparatų, kurių rinkodaros teisė suteikta, informaciniuose dokumentuose būtų nurodyta visa tiesiogiai susijusi informacija apie saugų šių preparatų vartojimą, todėl suderino visų susijusių skyrių, kuriuose kalbama apie venų ir (arba) arterijų tromboembolijos riziką, formuluotę.

PRAC patvirtino tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kuriuo jie bus informuoti apie šios peržiūros rezultatus ir atnaujintą indikaciją, taip pat atkreiptas jų dėmesys į tromboembolinių reiškinių riziką.

PRAC taip pat sutarė, jog, kadangi nėra parengto šių vaistinių preparatų keliamos rizikos valdymo plano, rinkodaros teisės turėtojas turėtų pateikti jų ES rizikos valdymo planą.

Be to, PRAC paprašė, kad rinkodaros teisės turėtojas, pateikdamas rizikos valdymo planą kartu pateiktų vaistų vartojimo tyrimo, kurį atliekant būtų geriau ištirti šių vaistinių preparatų išrašymo tipinėje klinikinėje praktikoje ir tipinėse šiuos vaistus išrašančių gydytojų grupėse ypatumai bei įvertintos pagrindinės jų išrašymo priežastys, protokolą.

Taip pat PRAC paprašė pateikiant rizikos valdymo planą kartu pateikti poregistracinio saugumo tyrimo (PASS), kuriuo būtų įvertintas rizikos mažinimo veiklos veiksmingumas, protokolą.

Galiausiai PRAC paprašė kartu su rizikos valdymo planu pateikti vaistus išrašantiems gydytojams skirtą informaciją apie venų ir arterijų tromboembolinių reiškinių riziką bei pacientams skirtą informaciją apie venų ir arterijų tromboembolinių reiškinių simptomus. Tai buvo vienas iš pagrindinių dalykų, kurie buvo rekomenduoti PRAC ir per ekspertų grupės posėdį.

Naudos ir rizikos santykis

PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, nes jų nauda tebėra didesnė už jų keliamą riziką gydant su jautrumu androgenams susijusia, vidutinio sunkumo ar sunkios formos akne (su seborėja arba be jos) ir (arba) hirsutizmu sergančias vaisingo amžiaus moteris. Gydant aknę, šie vaistiniai preparatai turėtų būti vartojami tik jei vietinio poveikio vaistų terapija arba gydymas sisteminio poveikio antibiotikais buvo nesėkmingas. Be to, PRAC atkreipė dėmesį, kad šie vaistiniai preparatai turi hormoninių kontraceptikų poveikį, todėl jų negalima vartoti kartu su kitais hormoniniais kontraceptikais. Taip pat PRAC pritarė kitiems preparato informacinių dokumentų pakeitimams, papildomai farmakologinio budrumo veiklai ir rizikos mažinimo priemonėms tromboembolinių reiškinių rizikai sumažinti. Dėl alopecijos, atsižvelgdamas į visus turimus saugumo duomenis, visų pirma susijusius su sunkių tromboembolinių reiškinių rizika, ir labai negausius veiksmingumo duomenis, PRAC priėjo prie išvados, kad šių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas, todėl jų nebegalima skirti pagal šią terapinę indikaciją.

Bendroji išvada ir rinkodaros teisių galiojimo sąlygos

Apsvarstęs su šiuo klausimu susijusią informaciją, kuri pateikiama pridedamame kreipimosi vertinimo protokole, PRAC rekomenduoja:

- a. rinkodaros teisės turėtojų užsakymu turėtų būti atliktas poregistracinis saugumo tyrimas bei kontrolinis šio tyrimo rezultatų vertinimas;
- b. rinkodaros teisės turėtojai turėtų įgyvendinti rizikos mažinimo priemones;
- c. reikėtų pakeisti rinkodaros teisių sąlygas.

PRAC laikėsi nuomonės, kad reikia parengti tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams, siekiant informuoti juos apie šios peržiūros rezultatus.

PRAC taip pat rekomendavo, kad rinkodaros teisės turėtojas per 3 mėnesius nuo sprendimo dėl šios procedūros priėmimo pateiktų išsamų rizikos valdymo (RVP) planą. Taip pat kartu su RVP turėtų būti pateiktas vaistų vartojimo tyrimo, kurį atliekant būtų geriau ištirti šių vaistinių preparatų išrašymo tipinėje klinikinėje praktikoje ir tipinėse šiuos vaistus išrašančių gydytojų grupėse ypatumai bei įvertintos pagrindinės jų išrašymo priežastys, protokolai.

PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinio (-jų) preparato (-ų), kurio (-jų) sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), rizikos ir naudos santykis gydant su jautrumu androgenams susijusia, vidutinio sunkumo ar sunkios formos akne (su seborėja arba be jos) ir (arba) hirsutizmu sergančias vaisingo amžiaus moteris tebėra teigiamas, jeigu bus nustatyti apribojimai, įspėjimai ir padaryti kiti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, taip pat vykdoma papildoma farmakologinio budrumo veikla ir taikomos papildomos rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių buvo sutarta.

PRAC rekomendacijos pagrindas

Kadangi

- PRAC apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg);
- PRAC peržiūrėjo visus turimus klinikinių tyrimų, farmakologinių epidemiologinių tyrimų, paskelbtos literatūros ir po vaisto pateikimo rinkai sukauptus duomenis apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), saugumą, taip pat suinteresuotųjų šalių pateiktą informaciją, visų pirma susijusią su tromboembolinių reiškinių rizika;
- PRAC patvirtino žinomą vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), keliamą tromboembolijos riziką, ir rekomendavo aiškiai paženklinėti tromboembolinių reiškinių simptomus, taip pat tromboembolinių reiškinių rizikos veiksnius;
- taip pat PRAC apsvarstė visus pateiktus kumuliacinius veiksmingumo ir saugumo duomenis, susijusius su aknės, seborėjos, hirsutizmo ir alopecijos indikacijomis;
- PRAC taip pat atkreipė dėmesį į turimus duomenis, susijusius su hormoniniu kontraceptiniu vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), poveikiu;
- PRAC nuomone, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), nauda tebėra didesnė už jų keliamą riziką gydant su jautrumu androgenams susijusia, vidutinio sunkumo ar sunkios formos akne (su seborėja arba be jos) ir (arba) hirsutizmu sergančias vaisingo amžiaus moteris. Gydant aknę, šie vaistiniai preparatai turėtų būti vartojami, tik jei vietinio poveikio vaistų terapija arba gydymas sisteminio poveikio antibiotikais buvo nesėkmingas;
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į šiuo metu turimus saugumo duomenis, siekiant išsaugoti teigiamą pagal pirmiau minėtas indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), naudos ir rizikos santykį, į šių vaistų kontraindikacijų sąrašą reikėtų įtraukti pacientus, kuriems anksčiau diagnozuota venų trombozė arba nustatytas paveldimas polinkis sirgti šia liga. Be to, PRAC pabrėžė, kad šių preparatų negalima vartoti kartu su kitais hormoniniais kontraceptikais. PRAC taip pat rekomendavo padaryti papildomus preparato informacinių dokumentų pakeitimus, be kita ko, juose nurodant, kad poreikį tęsti gydymą šiais vaistais reikėtų vertinti nuolat, turint omeny, kad iki simptomų palengvėjimo gali praeiti ne mažiau kaip trys mėnesiai;
- PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad reikia įgyvendinti daugiau rizikos mažinimo priemonių, pvz., parengti pacientams ir sveikatos priežiūros specialistams skirtą informaciją. Taip pat apsvarstyta galimybė atlikti vaistų vartojimo tyrimą, siekiant nustatyti šių vaistinių preparatų išrašymo tipinėje klinikinėje praktikoje ir tipinėse šiuos vaistus išrašančių gydytojų grupėse ypatumus. Be to, PRAC paprašė atlikti poregistracinį saugumo tyrimą (PASS), siekiant įvertinti rizikos mažinimo veiklos veiksmingumą;
- dėl alopecijos, atsižvelgdamas į visus turimus saugumo duomenis, visų pirma susijusius su sunkių tromboembolinių reiškinių rizika, ir labai negausius veiksmingumo duomenis, PRAC, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, priėjo prie išvados, kad šių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas, todėl jų nebegalima skirti pagal šią terapinę indikaciją;

Vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107j straipsnio 3 dalimi, PRAC, daugumos pritarimu, pateikė tokias rekomendacijas:

- a. rinkodaros teisės turėtojų užsakymu turėtų būti atliktas poregistracinis saugumo tyrimas bei kontrolinis šio tyrimo rezultatų vertinimas, taip pat vaistų vartojimo tyrimas (žr. IV priedą „Rinkodaros teisių sąlygos“);
- b. rinkodaros teisės turėtojai turėtų įgyvendinti rizikos mažinimo priemonės;
- c. reikėtų pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), (žr. I priedą) rinkodaros teisių sąlygas (vadovaujantis III priede išdėstytais preparato informacinių dokumentų pakeitimais).

CMD(h) nuomonė

Apvarstę PRAC 2013 m. gegužės 16 d. rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 1 ir 2 dalis, CMD(h) nariai susitarė dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ciproterono acetato/etinilestradiolio (2 mg/0,035 mg), rinkodaros teisių sąlygų pakeitimo; atitinkami preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyriai pateikiami III priede, o rinkodaros teisėms taikomos IV priede nustatytos sąlygos.