

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību ar nosacījumiem izmaiņām reģistrācijas apliecībās

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību ar nosacījumiem izmaiņām reģistrācijas apliecībās

CMDh, ņemot vērā PRAC 2013. gada 16. maija ieteikumu attiecībā uz ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) saturošām zālēm, piekrīt turpmāk norādītajam ieteikumam.

PRAC veiktā ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg / 0,035 mg) saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

2013. gada janvārī Francijas zāļu aģentūra (ANSM) pieņēma lēmumu trīs mēnešu laikā atsaukt Francijā ciproterona acetātu/etinilestradiolu (CPA/EE) (2 mg/0,035 mg) saturošas zāles. ANSM uzskatīja, ka venozas un arteriālas trombembolijas (VTE un ATE) risks pārsniedz aknes ārstēšanas sniegtos ieguvumus.

Ņemot vērā iepriekš minēto, Francija 2013. gada 4. februārī lūdza PRAC saskaņā ar Direktīvu 2001/83/EK¹ novērtēt iepriekš minētās bažas par trombemboliju un tās ietekmi uz ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecību un sniegt atzinumu par pasākumiem, kādi veicami, lai nodrošinātu nekaitīgu un efektīvu lietošanu, kā arī par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecību vajadzētu saglabāt, mainīt, tās darbību apturēt uz laiku vai pilnībā.

Ciproterona acetāta antiandrogēno iedarbību nodrošina androgēnu receptoru blokēšana. Tas mazina androgēnu sintēzi arī ar negatīvas atgriezeniskās saites veida ietekmi uz hipotalama-hipofīzes-olnīcu asi.

Zāles pirmo reizi reģistrēja Vācijā 1985. gadā un pēc tam arī pārējās Eiropas Savienības valstīs. Ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) saturošo zāļu indikācijas formulējums dažādās Eiropas Savienības dalībvalstīs ir atšķirīgs. Kopumā ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) saturošas zāles ir reģistrētas androgēno simptomu, piemēram, izteiktu aknes formu, seborejas un vieglu hirsutisma formu, ārstēšanai sievietēm. Dažās dalībvalstīs tās ir reģistrētas arī *alopecia androgenetica* ārstēšanai.

Ciproterona acetāta/etinilestradiola (2 mg/0,035 mg) kombinācija vienlaikus darbojas arī kā hormonāls kontracepcijas līdzeklis.

Zināms, ka ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) saturošas zāles palielina trombembolisku traucējumu (TE) risku. 2002. gada jūlijā Farmakovigilances darba grupa (PhVWP) apsprieda palielinātu venozas trombembolijas (VTE) un arteriālas trombembolijas (ATE) risku un secināja, ka ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) drīkst lietot, tikai ņemot vērā trombembolisku traucējumu iespējamību. PhVWP apstiprinātais formulējums pilnībā ir ieviests tikai 11 dalībvalstīs.

Trombemboliskie traucējumi ir nevēlamas blakusparādības, kas parasti rodas kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze). Ja netiek noteikta diagnoze un sākta ārstēšana vai arī nav redzami pārliecinoši trombozes simptomi, trombs var pārvietoties uz plaušām (plaušu embolija) vai galvas smadzenēm (cerebrāla embolija). Nepareizi noteikta diagnoze ir reāla iespējamība, jo trombembolijai ir difūzi simptomi, un tā reti sastopama veselām jaunām sievietēm. Kopumā venoza trombembolija var beigties letāli 1–2 % gadījumu.

Zināmi venozas trombembolijas riska faktori ir venoza trombembolija anamnēzē, grūtniecība, trauma, operācija, imobilizācija (piemēram, pēc operācijas vai ilgiem pārlidojumiem), aptaukošanās un

¹ Francijas novērtējuma ziņojums, 2013. gada februāris, pamatojums procedūras ierosināšanai saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107i. pantu attiecībā uz ciproteronu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) ANSM (Francija) skatījumā

smēķēšana (t. i., visas trombozi veicinošas situācijas). Tāpat ir noteikti pārmantoti trombofīliski defekti, kas palielina šo risku. Tādēļ zāļu aprakstos norādīts, ka pirms etinilestradiolu saturošu zāļu (piemēram, kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekļu (KPK)) parakstīšanas jāpārbauda venozas trombembolijas esamība personīgajā un ģimenes anamnēzē.

Pierādīts, ka venozas trombembolijas risks vislielākais ir pirmajā gadā pēc tam, kad sieviete uzsākusi hormonālo kontracepcijas līdzekļu lietošanu, un tad, kad viņa atsāk hormonālo kontracepcijas līdzekļu lietošanu pēc vismaz vienu mēnesi ilgās zāļu nelietošanas (*Dinger et al.*, 2007). Pēc sākotnēji paaugstināta riska (pirmajā gadā) risks samazinās līdz konstantam zemākam līmenim.

Aknes ārstēšanai vieglos līdz vidēji smagos gadījumos bez hiperandrogēniska stāvokļa izmanto lokālus terapijas līdzekļus. Tie ietver benzoilperoksīdu, retinoīdus, antibiotikas, salicilskābi un azelaīnskābi. Alternatīvi ārstēšanas līdzekļi vidēji smagas līdz smagas aknes gadījumā ir ilgstoša antibiotiku lietošana (lokāli vai sistēmiski), keratolītiskie līdzekļi un retinoīdi (lokāli vai sistēmiski lietoti ar zināmu teratogenitātes risku, kuru lietošanas laikā jāīsteno grūtniecības novēršanas plāns un regulāras aknu darbības pārbaudes). Smagu androgēnisku simptomu (īpaši hirsutisma) ārstēšanai ir pieejami citi zināmi alternatīvi farmakoloģiski terapijas līdzekļi.

Klīniskais drošums

PRAC pārskatīja visus pieejamos klīnisko pētījumu, farmakoepidemioloģisko pētījumu, literatūrā publicētos un pēcreģistrācijas laikā iegūtos datus par ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) saturošo zāļu drošumu, kā arī ieinteresēto pušu iesniegumus jo īpaši attiecībā uz trombemboliskiem traucējumiem.

a. Trombemboliski traucējumi

Klīniskie pētījumi

Lai novērtētu venozus un arteriālus trombemboliskus traucējumus, kas radušies CPA/EE klīniskos pētījumos, šeit iztirzāti vienīgi klīniskie pētījumi, kuros dokumentētas nevēlamas blakusparādības.

Originālzāļu reģistrācijas apliecības īpašnieks sponsorēja 10 trešās fāzes klīniskos pētījumus, sniedzot informāciju par šo zāļu drošumu. Kopējais šajos pētījumos zāļu iedarbībai pakļauto pacientu skaits ir 2455.

Izņemot pētījuma ziņojumu AI58, pacientēm, kas piedalījušies 10 reģistrācijas apliecības īpašnieka sponsorētos klīniskos pētījumos ar CPA/EE (2 mg/0,035 mg), ziņojumi par venozas vai arteriālas trombembolijas gadījumiem netika sniegti. AI58 pētījumā vienai pacientei, kura lietoja, CPA/EE, attīstījās venoza trombembolija.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks veica MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File un BIOSIS Previews pieejamās zinātniskās literatūras sistemātisku pārskatu (datu apkopošanas brīdis: 2013. gada 14. februāris) par klīniskajiem pētījumiem, kas attiecas uz kardiovaskulārām slimībām un CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Nevienā no 118 zinātniskajā literatūrā konstatētajiem klīniskajiem pētījumiem nebija sniegti ziņojumi par venoziem vai arteriāliem trombemboliskiem/kardiovaskulāriem traucējumiem pētījuma gaitā.

Pēcreģistrācijas drošuma uzraudzības pētījumi

Notiek divi lieli pēcreģistrācijas pārraudzības pētījumi, kas sniedz datus par CPA/EE (2 mg/0,035 mg) saturošu zāļu lietošanu. Šajos pētījumos (INAS-OC un INAS-SCORE) pēta kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekļu YAZ (3 mg drospirenona/0,020 mg etinilestradiola) un Qlaira

(dienogests/estradiola valerāts, pakāpeniska devas samazināšanas shēma) drošumu. Šajos pētījumos CPA/EE (2 mg/0,035 mg) hormonpreparāti ir iekļauti salīdzināšanai izmantotajās grupās. Abos pētījumos visām iesaistītajām sievietēm, kurām parakstīja perorālos kontracepcijas līdzekļus, sākotnēji (pēc receptes saņemšanas) jautāja par iemeslu, kādēļ zāles parakstītas. Šie divi pētījumi, kuros jaunos tirgū pieejamos kombinētos perorālos kontracepcijas līdzekļus salīdzināja ar salīdzināšanai izmantoto līdzekļu grupu, bija novērojumi, tādēļ nebija ierobežojuma salīdzināšanai izmantoto līdzekļu grupā iekļaut specifiskas perorālo hormonālo līdzekļu kombinācijas. Veselības aprūpes speciālisti CPA/EE (2 mg/0,035 mg) lietotājas pētījumos iekļāva tādēļ, ka daudzās Eiropas valstīs CPA/EE (2 mg/0,035 mg) nozīmē kā kontracepcijas līdzekli sievietēm, kurām nepieciešama no androgēniem atkarīgu ādas pārmaiņu ārstēšana.

INAS-OC

INAS-OC sešās Eiropas valstīs un ASV veikts prospektīvs pētījums bez iejaukšanās ar aktīvu uzraudzību, kas paredzēts īslaicīgas un ilgstošas YAZ (3 mg drospirenona/0,020 mg etinilestradiola), Yasmin (3 mg drospirenona/0,030 mg etinilestradiola) un perorālo kontracepcijas līdzekļu un CPA/EE (2 mg/0,035 mg) lietošanas radītā riska novērtēšanai. Primārie interesējošie iznākumi ir kardiovaskulāri traucējumi, īpaši venozas un arteriālas trombembolijas sastopamība perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošanas laikā. Pētījumā bija iekļautas kopumā 1672 sievietes, kuras lietoja CPA/EE (2 mg/0,035 mg) saturošas zāles, veidojot 7,5 % kopējās pētījuma populācijas.

Šajā pētījumā aptuveni 60 % sieviešu, kurām parakstītas CPA/EE saturošas zāles, sākotnēji aizpildītā anketā īpaši norādīja, ka viņām CPA/EE (2 mg/0,035 mg) parakstīts aknes un/vai policistisko olnīcu sindroma (PCOS) ārstēšanai. Un tas, pat neraugoties uz faktu, ka ar pētījuma iekļaušanas kritērijiem īpaši centās atlasīt pacientes, kurām konsultācijas oriģinālais iemesls būtu kontracepcija. Fakts, ka sievietes norādīja saikni ar akni/policistisko olnīcu sindromu, liecina, ka vizītes laikā īpaši iztīrāta nepieciešamība konkrētai sievietei ārstēt ādas pārmaiņas/hiperandrogēnismu un tā dēļ parakstīts CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

INAS-SCORE

INAS-SCORE uzsāka pēc Qlaira (dienogests/estradiola valerāts, pakāpeniska devas samazināšanas shēma) laišanas apgrozībā Eiropā (2009. gada septembrī) un ASV (2010. gada oktobrī), un tas ir prospektīvs pēcreģistrācijas pētījums bez iejaukšanās, kas veikts Austrijā, Francijā, Vācijā, Itālijā, Polijā, Zviedrijā, Apvienotajā Karalistē un ASV. Pētījumā (kas pašlaik notiek) cenšas novērtēt īslaicīgas un ilgstošas Qlaira (dienogests/estradiola valerāts, pakāpeniska devas samazināšanas shēma) un perorālo kontracepcijas līdzekļu, to vidū CPA/EE (2 mg/0,035 mg), lietošanas radīto risku.

Kopumā pētījumā bija iekļautas 1094 CPA saturošu zāļu lietotājas, kas veido 5,5 % kopējās pētījuma populācijas saskaņā ar šā aizvien notiekošā pētījuma sesto starpziņojumu.

Šajā pētījumā gandrīz 67 % sieviešu, kurām bija parakstītas CPA saturošas zāles, pēc pārrunām ar veselības aprūpes speciālistu atcerējās, ka sākotnējā recepte bija izrakstīta aknes un/vai PCOS ārstēšanai, kas liecina, ka konsultācijas laikā tika pārrunātas ādas pārmaiņas un tās tika minētas kā galvenais CPA/EE (2 mg/0,035 mg) parakstīšanas iemesls.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka šo divu pētījumu dati liecina, ka pat tad, ja gandrīz droši zināms, ka primārais konsultācijas iemesls ir kontracepcija, 63 % CPA/EE (2 mg/0,035 mg) recepšu pacientes pašas var saistīt ar akni un/vai citiem hiperandrogēniem stāvokļiem. Lai novērtētu šo īpatsvaru, būtu tiešā veidā jāiztaujā zāles parakstījušais ārsts. Nevienā pētījumā šādus datus neapkopoja un tādēļ, interpretējot datus, jāatceras par šo plānojuma ierobežojumu.

Kohortas pētījumi

Reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza pārskatu par sešiem kohortas pētījumiem (no kuriem divi ietvēra papildu gadījumu kontroles analīzes) un septiņiem gadījumu kontroles pētījumiem, kuros vērtēja ar CPA/EE lietošanu saistītu venozas trombembolijas risku, kā arī par vienu kohortas pētījumu, kurā vērtēja ar CPA/EE lietošanu saistītu arteriālas trombembolijas risku. Šajos pētījumos venozas trombembolijas risku CPA/EE lietotāju vidū salīdzināja ar venozas trombembolijas risku šādu zāļu nelietošanas gadījumā, kā arī, lietojot dažāda veida kombinētos perorālos kontracepcijas līdzekļus (KPKL). Nav iesniegti salīdzinoši drošuma dati ar zālēm, kas ir reģistrētas aknes/hirsutisma/PCOS ārstēšanai.

Neviens no šiem pētījumiem nesniedz informāciju par letālas venozas trombembolijas gadījumu biežumu CPA/EE lietotāju vidū, izņemot 2003. gadā veikto *Seaman* pētījumu, kurā norādīts, ka nevienam no 179 venozas trombembolijas gadījumiem, ietverot 23 gadījumus CPA/EE (2 mg/0,035 mg) lietotājām, nebija letāls.

Vairākos novērojumos vērtēja venozas trombembolijas risku, lietojot CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Pētījumi liecina par būtisku relatīvā riska dažādību, salīdzinot ar šādu zāļu nelietošanu vai citu KPKL lietošanu, un par absolūtā venozas trombembolijas riska dažādību. Agrīnie pētījumi liecināja, ka (idiopātiskas) venozas trombembolijas risks CPA/EE lietotājām ir lielāks nekā attiecīgi levonorgestrelu saturošo KPKL vai tradicionālo KPKL ar mazu estrogēna devu (<50 µg) lietotājām (*Vasilakis-Scaramozza & Jick 2001, Seaman et al. 2003*). Turpmākos pētījumos (*Lidegaard et al. 2003, Seaman et al. 2004*), no kuriem pēdējais pievērsās jaucējfaktoru nozīmei, secināja, ka venozas trombembolijas absolūtais risks sievietēm, kuras lieto CPA/EE, nav būtiski lielāks kā sievietēm, kuras lieto KPKL. Jaunākiem pētījumiem, kuros vērtēja venozas trombembolijas risku dažādu KPKL un CPA/EE lietotājām (to vidū *Lidegaard 2009, Hylckama 2009*), bija būtiski metodoloģiski trūkumi (nav datu par jaucējfaktoriem), kas radīja jautājumus par izdarīto secinājumu derīgumu. Turklāt CPA/EE un KPKL lietošanas veids perorālai kontracepcijai var būtiski atšķirties.

Lietošanas pārtraukšana un atsākšana CPA/EE (2 mg/0,035 mg) gadījumā ir biežāka. Šīs zāles ir indicētas no androgēniem atkarīgu slimību, piemēram, aknes, ārstēšanai un to marķējumā norādīts, ka zāļu lietošanu var pārtraukt pēc simptomu mazināšanās un atsākt simptomu atkārtotas rašanās gadījumā. Nesen iegūti dati liecina, ka KPKL lietošanas atsākšana vai maiņa pēc pārtraukuma ir saistīta ar palielinātu risku. Kopumā nav viennozīmīgu pierādījumu par lielāku venozas trombembolijas risku, lietojot CPA/EE (2 mg/0,035 mg), salīdzinājumā ar KPKL lietošanu, ietverot arī levonorgestrelu saturošus KPKL.

Epidemioloģiskie pētījumi liecina par saistību starp KPKL lietošanu kopumā un palielinātu arteriālu trombotisku un trombembolisku slimību, piemēram, miokarda infarkta un cerebrovaskulāru traucējumu, risku. Šie traucējumi rodas reti. Arteriāli trombemboliski traucējumi var apdraudēt dzīvību vai tiem var būt letāls iznākums. Ir ļoti maz datu par arteriālām trombotiskām slimībām un trombemboliskām slimībām, lietojot CPA/EE (2 mg/0,035 mg) vai tikai ciproterona acetātu. Nesen veiktā pētījumā (*Lidegaard, 2012*) salīdzinošās analīzes par trombotiska insulta un miokarda infarkta relatīvo risku starp dažādiem progestīniem, tostarp levonorgestrelu, un zāļu nelietošanu ir līdzīgas un neliecina par atšķirībām starp dažādiem progestīniem. Turklāt attiecībā uz CPA/EE (2 mg/0,035 mg) salīdzinājumā ar nelietošanu nav sasniegts pat statistiskas ticamības līmenis.

Pēcēģistrācijas ziņojumi

Trombemboliski traucējumi ir zināmas, reti sastopamas zāļu nevēlamas zāļu blakusparādības, kas saistītas ar estrogēnu un progestogēnu saturošu preparātu, tostarp CPA/EE (2 mg/0,035 mg) lietošanu.

Originālzāļu reģistrācijas apliecības īpašnieks ikgadējā CPA/EE periodiski atjaunināmā ziņojumā par zāļu drošumu (PADZ) bija sniedzis informāciju par trombemboliskiem traucējumiem. Saskaņā ar jaunāko periodiski atjaunināmo ziņojumu par zāļu drošumu (ziņošanas periods no 2011. gada 1. jūnija līdz 2012. gada 31. maijam, datu apkopošanas brīdis: 2012. gada 31. maijs) (arteriālu, venozu un nekonkretizētu) trombotisku/trombembolisku traucējumu ziņošanas biežums ziņošanas periodā bija 1,3 uz 100 000 sievietēm. Salīdzinot ar atbilstošo ziņošanas biežumu robežās no 0,8 līdz 1,5 uz 100 000 sievietēm iepriekšējo sešu periodiski atjaunināmo ziņojumu par zāļu drošumu periodos, nav pierādījumu par kopumā lielāku trombotisku/trombembolisku traucējumu ziņošanas biežumu. Ziņošanas biežums ir mazāks par epidemioloģiskos pētījumos konstatēto venozas trombembolijas sastopamību.

Kopš CPA/EE (2 mg/0,035 mg) laišanas apgrozībā visā pasaulē līdz 2013. gada 30. janvārim reģistrācijas apliecības īpašnieks no avotiem visā pasaulē bija saņēmis 968 ziņojumus par trombotiskiem/trombemboliskiem traucējumiem (būtiskiem (93 %) un nebūtiskiem (7 %)), medicīniski apstiprinātiem (85 %) un medicīniski neapstiprinātiem (15 %)) neatkarīgi no to rakstura (arteriāli, venozi un nekonkretizēti). Viens no šiem 968 gadījumiem konstatēts klīniskajā pētījumā ME94162 / AI58. Šie 968 gadījumi veido 7 % kopējā ziņojumu skaita par nevēlamām zāļu blakusparādībām, kas saņemti līdz 2013. gada 30. janvārim (n = 13 875 kopā).

CPA/EE (2 mg/0,035 mg) bija parakstīts saskaņā ar indikāciju (t. i., androgēnisku simptomu novēršanai) 40 % gadījumu, bet neregistrētai indikācijai 31 % gadījumu (kā kontracepcijas līdzeklis vai neregulāru menstruāciju ārstēšanai). 30 % gadījumu parakstīšanas indikācija nav zināma.

Kopējais globālais spontānu ziņojumu biežums par trombotiskiem/trombemboliskiem traucējumiem ir 1,3 uz 100 000 sievietēm. Aplēse ir balstīta uz aprēķināto globālo pacientu ekspozīciju 75 417 345 sievietēm un 968 ziņojumiem par trombemboliju no visas pasaules.

Vecums bija norādīts 877 no 968 pacientēm (90,6 %). Traucējuma rašanās brīdī pacientes bija 13–63 gadus vecas (vidēji 27 gadi, mediāni 25 gadi). 88 (9,1 %) ziņojumu par nevēlamām zāļu blakusparādībām attiecās uz pacientēm līdz 18 gadu vecumam, 639 (66 %) pacientes bija 18–35 gadus vecas, un 150 ziņojumi (15,5 %) attiecās uz pacientēm pēc 35 gadu vecuma. Vecums nebija norādīts 91 (9,4 %) pacientei.

Ķermeņa masa un auguma garums bija norādīts 258 no 968 pacientēm (26,7 %). Ķermeņa masas indekss šīm pacientēm bija robežās no 15 līdz 54 (vidēji 24, mediāni 23), bet ķermeņa masas indekss virs 30 kg/m² bija dokumentēts 33 (3,4 %) no šiem ziņojumiem.

Lielākā daļa ziņojumu bija par 18 – 35 gadus vecām pacientēm (66 %). Tas neliecina par lielāku sastopamību šajā vecuma grupā, bet tikai par lielāku ziņošanas biežumu šajā vecuma grupā, jo pacienšu ekspozīcija nav norādīta atbilstoši vecuma kategorijām.

Vienlaikus lietotās zāles

879 (90,8 %) no 968 trombembolijas gadījumiem CPA/EE (2 mg/0,035 mg) bija vienīgās aizdomās turētās zāles. CPA/EE (2 mg/0,035 mg) bieži lieto kombinācijā ar 10 mg ciproterona (CPA 10 mg) dažādās dienas devās, lai palielinātu antiandrogēnisko ietekmi. Tādējādi informācija par ziņotiem trombembolijas gadījumiem no avotiem visā pasaulē ietver arī gadījumus, kas rodas saistībā ar CPA/EE (2 mg/0,035 mg) lietošanu kombinācijā ar CPA 10 mg (n = 48 [5 %] gadījumi kopā). Kombinētai terapijai ar CPA/EE un CPA 10 mg ir citāds drošuma profils, kas atspoguļots CPA 10 mg marķējumā.

Turklāt vienlaikus lietots cits hormonāls kontracepcijas līdzeklis kā papildu iespējamais traucējuma izraisītājs norādīts 21 (2,2 %) no saņemtajiem ziņojumiem par trombemboliju; 20 pacientes vienlaikus

saņēma dažādus KPKL un vienā gadījumā ziņots par vienlaikus intrauterīnās ierīces (IUI) (levonorgestrelu izdalošas intrauterīnās sistēmas) lietošanu.

Par citām iespējamām traucējumu izraisījušām zālēm, piemēram, citaloprāmu, talidomīdu, olanzapīnu, pretaudzēju līdzekļiem, natalizumabu, metilprednizolona nātrija sukcinātu, antibiotikām vai izotretinoīnu ziņots 20 (2,1 %) pacientēm.

Neletāli gadījumi

892 (92,1 %) no 968 gadījumiem ziņots par neletālu trombemboliju saistībā ar CPA/EE (2 mg/0,035 mg) lietošanu. 760 no šiem gadījumiem bija medicīniski apstiprināti. Ņemot to vērā, vispārējais spontānas ziņošanas biežums ir 1,2 ziņojumi par neletālu trombemboliju uz 100 000 sieviešgadiem, lietojot CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Letāli gadījumi

Kopumā 76 (7,9 %) no 968 ziņojumiem par nevēlamu zāļu blakusparādību trombemboliju norādīts letāls iznākums; 66 bija medicīniski apstiprināti un 10 bija medicīniski neapstiprināti klientu ziņojumi.

Ņemot to vērā, vispārējais spontānas ziņošanas biežums ir 0,10 ziņojumi par letālu trombemboliju uz 100 000 sieviešgadiem, lietojot CPA/EE (2 mg/0,035 mg). No šiem 76 ziņojumiem 67 (88,2 %) bija par plaušu embolijas gadījumiem vienlaikus ar konstatētu DzVT vai nekonkretizētu trombozi vai bez tās, astoņos (10,5 %) ziņojumos bija aprakstīti cerebrāli traucējumi un vienā gadījumā (1,3 %) tika ziņots par dispnoju, diseminētu intravaskulāro koagulāciju un asinsrites traucējumiem saistībā ar vairāku orgānu mazspēju, akūtu aknu mazspēju, aknu komu, kaulu smadzeņu mazspēju, sēnīšu sepsi, pneimoniju un hematofāgisku histiocitozi sievietēm ar atkarību no alkohola, akūtu mieloīkozi, polikēmijterapiju un antibakteriālu terapiju. Nebija ziņojumu par arteriālu trombemboliju ar letālu iznākumu.

Arteriāla trombembolija

Kopumā 52 (5,4 %) no 968 aprakstītajiem gadījumiem ziņots par vienu vai vairākiem arteriālas trombembolijas gadījumiem saistībā ar CPA/EE (2 mg/0,035 mg) lietošanu.

Ņemot to vērā, ziņošanas biežums ir 0,07 ziņojumi par nevēlamu zāļu blakusparādību uz 100 000 sieviešgadiem, lietojot CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Aplēse ir balstīta uz aprēķināto pacienšu ekspozīciju 75 417 345 sieviešgadi un uz 52 ziņojumiem par arteriālas embolijas un trombotiskiem traucējumiem visā pasaulē.

Nebija ziņojumu par arteriālu trombemboliju ar letālu iznākumu.

Venoza trombembolija

Kopumā 789 (81,5 %) no 968 aprakstītajiem gadījumiem ziņots par vienu vai vairākiem venozas trombembolijas gadījumiem saistībā ar CPA/EE (2 mg/0,035 mg) lietošanu.

Ņemot to vērā, ziņošanas biežums ir 1,05 ziņojumi par nevēlamu zāļu blakusparādību uz 100 000 sieviešgadiem, lietojot CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Aplēse ir balstīta uz aprēķināto pacienšu ekspozīciju 75 417 345 sieviešgadi un uz 789 ziņojumiem par venozas embolijas un trombotiskiem traucējumiem visā pasaulē.

Informācija, kas saņemta pēc datu apkopošanas brīža – 2013. gada 30. janvāra

Pēc pārvērtēšanas procedūras uzsākšanas, plašsaziņas līdzekļiem izrādot uzmanību, tika iesniegti vēl vairāki ziņojumi. Reģistrācijas apliecības īpašnieks no avotiem visā pasaulē papildus 968

trombembolijas gadījumiem, kas iekļauti galvenajā analīzē, saņēma ziņojumus kopumā par vēl 175 trombozes/trombembolisku traucējumu gadījumiem (visi būtiski, medicīniski apstiprināti (38,3 %, n = 67 kopā) un medicīniski neapstiprināti (61,7 %, n = 108 kopā)) neatkarīgi no to rakstura (arteriāli, venozi un nekonkretizēti) pacientēm saistībā ar CPA/EE (2 mg/0,035 mg) lietošanu. No šiem 175 gadījumiem 15 bija ar letālu iznākumu (četri medicīniski apstiprināti un 11 medicīniski neapstiprināti klientu ziņojumi).

Atjauninātais kopējais gadījumu skaits uz 2013. gada 6. martu ir 1143 ziņojumi par trombemboliju.

Aplēsts, ka vispārējais globālais spontānas ziņošanas biežums par trombembolijas gadījumiem datu apkopošanas brīdī 2013. gada 6. martā bija 1,5 uz 100 000 sieviešgadiem, 1,4 ziņojumi par neletālu trombemboliju uz 100 000 sieviešgadiem un 0,1 ziņojums par letālu trombemboliju uz 100 000 sieviešgadiem, lietojot CPA/EE (91 letāls gadījums (8 %) no kopumā 1143 gadījumiem).

Trombemboliski traucējumi ir zināmas zāļu nevēlamās zāļu blakusparādības, kas saistītas ar estrogēnu-progestagēnu saturošu zāļu lietošanu. CPA/EE (2 mg/0,035 mg) uzņēmuma pamatdatu lapā (*Core company data sheet; CCDS*) norādīts palielināts trombotisku/trombembolisku traucējumu risks (ar iespējamu nāves iestāšanos 1–2 % gadījumu).

Turklāt PRAC ieteica apakšpunktā par asinsrites traucējumiem iekļaut informāciju par terapijas maiņu vai atsākšanu. Konkrētāk, venozas trombembolijas risks vislielākais ir pirmajā gadā pēc tam, kad sieviete uzsākusi CPA/EE (2 mg/0,035 mg) lietošanu, vai atsākot zāļu lietošanu vai nomainot zāles pēc vismaz vienu mēnesi ilga starplaika bez zāļu lietošanas.

b. Lietošana neregistrētām indikācijām

Lietošana neregistrētām indikācijām tika definēta saskaņā ar CPA/EE (2 mg/0,035 mg) terapeitiskām indikācijām, jo saskaņā ar nacionālo veselības aprūpes iestāžu sniegtajām atbildēm EMA Farmakovigilances darba grupas (*PhVWP*) 2002. gadā veiktās zāļu lietas pārskatīšanas ietvaros zāļu aprakstā norādītās indikācijas dažādās valstīs ir dažādas.

Lietošana neregistrētām indikācijām ietver galvenokārt CPA/EE (2 mg/0,035 mg) parakstīšanu kā kontracepcijas līdzekli pacientēm, kurām nav nepieciešama aknes ārstēšana. Aplūkoja vairākās datu bāzēs iekļauto informāciju.

IMS datiem par zāļu parakstīšanu ir ierobežota vērtība, jo tie neietver kategoriju "kontracepcija gadījumos, kad nav aknes simptomu". Turklāt dati nesniedz sistemātisku informāciju par pacientu medicīnisko anamnēzi (piemēram, akne vai hiperandrogēniski simptomi anamnēzē) vai klīniskām atradēm, jo ārsti IMS vajadzībām norāda tikai obligāti nepieciešamo minimālo informāciju. Šī trūkstošā informācija būtu nozīmīga, lai novērtētu patiesos motīvus, kādēļ zāļu parakstītāji izvēlējušies vienas vai otras zāles.

Cegedim pārdošanas veicināšanas dati liecina par lietošanu tikai kontracepcijai 32 % gadījumu, bet *Longitudinal* dati liecina par lietošanu tikai kontracepcijai 3,4 % gadījumu; *Pharmalink Panel* dati par Vāciju liecina par lietošanu kontracepcijai 53 % gadījumu, no kuriem 75 % gadījumu kā iemesls norādīta akne un 25 % gadījumu – citi iemesli.

Jāatzīmē, ka policistisko olnīcu sindroms (PCOS), ko veselības aprūpes speciālisti norādījuši kā indikāciju, atspoguļo CPA/EE lietošanu ar androgēniem saistītu PCOS simptomu, piemēram, aknes vai hirsutisma ārstēšanai.

IMS dati par zāļu parakstīšanu Francijā (*ANSM* sagatavotais ieguvumu/riska pārskats, 2013. gada 5. februāris) liecina, ka CPA/EE (2 mg/0,035 mg) saturošas zāles tiek parakstītas kontracepcijai.

Kontracepcijai ir paredzētas 54 % no 60 % vispārējās prakses ārstu izrakstīto recepšu (t. i., 32,4 % visu recepšu) un 75 % no 36 % ginekologu izrakstīto recepšu (27,8 % visu recepšu), kas liecina, ka aptuveni 60 % visu Francijā izrakstīto CPA/EE (2 mg/0,035 mg) recepšu ir paredzētas kontracepcijai un tādēļ uzskatāmas par domātām lietošanai neregistrētām indikācijām, jo Francijā šīs zāles ir indicētas vienīgi aknes ārstēšanai.

Divi lieli pašlaik notiekoši pēcreģistrācijas pārraudzības pētījumi (INAS-OC un INAS-SCORE) sniedz raksturīgu informāciju par CPA/EE lietošanu. Šajos pētījumos pēta kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekļu YAZ (3 mg drospirenona/0,020 mg etinilestradiola) un *Qlaira* (dienogests/estradiola valerāts, pakāpeniska devas samazināšanas shēma) drošumu. Šajos pētījumos CPA/EE hormonpreparāti ir iekļauti salīdzināšanai izmantotajās grupās.

Šie pētījumi sniedz informāciju par CPA/EE (2 mg/0,035 mg) lietošanu kontracepcijai.

INAS-OC pētījumā 28,1 % no kopumā 1672 šajā pētījumā iekļautām CPA saturošu zāļu lietotājām tās lieto kontracepcijai, kas veido 7,5 % kopējās pētījuma populācijas. Šajā pētījumā aptuveni 60 % sieviešu, kurām parakstītas CPA/EE saturošas zāles, sākotnēji aizpildītā anketā īpaši norādīja, ka viņām CPA/EE (2 mg/0,035 mg) parakstīts aknes un/vai PCOS ārstēšanai.

INAS-OC pētījumā 20,2 % no kopumā 1094 šajā pētījumā iekļautām CPA saturošu zāļu lietotājām tās lieto kontracepcijai, kas veido 5,5 % kopējās pētījuma populācijas.

Šo divu pētījumu dati liecina, ka pat tad, ja gandrīz droši zināms, ka primārais konsultācijas iemesls ir kontracepcija, 63 % CPA/EE (2 mg/0,035 mg) recepšu pacientes pašas var saistīt ar akni un/vai citiem hiperandrogēniem stāvokļiem.

Skaidri redzams, ka, vērtējot pēc šobrīd Eiropas Savienībā apstiprinātām indikācijām, ir novērota zāļu lietošana neregistrētām indikācijām. Saskaņā ar 2012. gada IMS datiem par 16 Eiropas valstīm CPA/EE (2 mg/0,035 mg) procentuālais parakstīšanas biežums aknes ārstēšanai ir no 0 līdz 54 %, vidēji 9 %. PRAC ņēma vērā visus iepriekš minētos datus par CPA/EE (2 mg/0,035 mg) saturošām zālēm un ieteica precizēt zāļu indikācijas.

Secinājumi par drošumu

Izdarot secinājumu, PRAC ņēma vērā visus pašlaik par CPA/EE (2 mg/0,035 mg) saturošām zālēm pieejamos drošuma datus un ieteica, ka šīm zālēm vajadzētu būt kontrindicētām pacientēm, kam ir venoza tromboze anamnēzē vai pārmantota nosliece uz venozu trombozi. Turklāt PRAC uzsvēra, ka šīs zāles nedrīkst lietot vienlaikus ar citiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem un arī to, ka periodiski jānovērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu, ņemot vērā, ka laiks līdz simptomu mazināšanās brīdim ir vismaz trīs mēneši.

Kliniskā efektivitāte

CPA/EE (2 mg/0,035 mg) saturošām zālēm piemīt antiandrogēna ietekme. Hirsutisma un seborejas ietekme galvenokārt pētīta aknes un/vai policistisko olnīcu sindroma (PCOS) kontekstā.

Sievietēm ar ādas pārmaiņām, kas ir jutīgas pret androgēniem, efektivitāte vidēji smagas un smagas aknes ar seboreju/bez seborejas un/vai hirsutisma gadījumā ir pierādīta vairāk nekā 30 sponsorētos un nesponsorētos pētījumos, ietverot salīdzinošus pētījumus, nekontrolētus pētījumus un izmēģinājuma pētījumus. Laiks līdz simptomu mazināšanās brīdim ir vismaz trīs mēneši, un ietekme ir izteiktāka, ja ārstēšana ir ilgāka.

a. Hirsutisma ārstēšana

Efektivitāte tikai hirsutisma ārstēšanā (galvenokārt PCOS pacientēm) salīdzinājumā ar citiem ārstēšanas līdzekļiem pierādīta 13 pētījumos. Nesen publicēts pētījums, kurā CPA/EE (2 mg/0,035 mg) salīdzināts ar drospirenonu/EE un dezogestrelu/EE, apliecināja, ka pēc sešiem mēnešiem šīs zāles bija vienlīdz efektīvas, bet pēc 12 mēnešiem CPA/EE (2 mg/0,035 mg) bija visspēcīgākā antiandrogēniskā ietekme, tad sekoja drospirenonu/EE, bet dezogestrels/EE bija visvājākais. Tas ir paredzams, ņemot vērā ciproterona, drospirenona un dezogestreļa antiandrogēnisko īpašību atšķirības. Ciproteronam piemīt visspēcīgākā antiandrogēnā iedarbība.

Kočrana pārskatam par hirsutisma ārstēšanu kvalificējās deviņi klīniskie pētījumi. Tikai vienā pētījumā vērtēja CPA/EE (2 mg/0,035 mg) efektivitāti salīdzinājumā ar placebo. Šajā pētījumā konstatēja nozīmīgu subjektīvu hirsutisma uzlabošanos, taču objektīva novērtēšana netika veikta.

Salīdzinot ar citām medicīniskās ārstēšanas iespējām, klīniskas hirsutisma atšķirības, lietojot CPA/EE (2 mg/0,035 mg) un citas zāles (spironolaktonu, finasterīdu, GnRH analogus, ketokonazolu), nekonstatēja. Vienīgā klīniskā iznākuma atšķirība bija nozīmīgi labāks *Ferriman Gallwey (FG)* vērtējums pēc 12 mēnešiem, ciproterona acetātu salīdzinot ar flutamīdu.

b. Seboreja

Seboreju vērtēja galvenokārt aknes kontekstā. CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ietekme uz seborejas simptomiem, piemēram, taukainu ādu un matiem, sākas pēc 3–4 ārstēšanas cikliem, turklāt rezultāti ir izteiktāki, ja ārstēšana ir ilgāka. Līdzīgi kā aknes ārstēšanas gadījumā uzlabošanās procentuālie rādītāji dažādos pētījumos ir dažādi un atkarīgi no ietekmes novērtēšanai izmantotajām metodēm.

c. Alopecia androgenetica

Dati par CPA/EE efektivitāti *alopecia androgenetica* gadījumā, izņemot informāciju par darbības mehānismu, ir pieejami tikai no viena neliela pētījuma (*DeCecco L et al, 1987*), kura gadījumā konstatēja zināmu ierobežotu labvēlīgu ietekmi.

d. Akne bez androgēniskām iezīmēm

Attiecībā uz akni bez androgēniskām iezīmēm vienā pētījumā CPA/EE salīdzināja ar sistēmiski lietotu antibiotiku tetraciklīnu un konstatēja līdzīgu efektivitāti (*Greenwood R, et al., 1985*). Divos pētījumos (*A18566, 2004, Palombo-Kinne E, et al., 2009*), kuros CPA/EE (2 mg/0,035 mg) salīdzināja ar dienogestu saturošu perorālu kontracepcijas līdzekli un ar norgestimātu saturošu kombinētu perorālu kontracepcijas līdzekli, arī konstatēja līdzīgu efektivitāti.

Divos pētījumos CPA/EE (2 mg/0,035 mg) salīdzināja ar levonorgestrelu/EE (LNG/EE). Rezultāti liecināja, ka pēc sešus mēnešus ilgas ārstēšanas CPA/EE (2 mg/0,035 mg) efektivitāte bija lielāka un statistiski nozīmīgi labāka nekā LNG/EE gadījumā.

Nesen veiktā Kočrana pārskatā (*Arowojolu, AO. et al., 2012*), kurā vērtēja kombinēto perorālās kontracepcijas līdzekļu efektivitāti aknes gadījumā, konstatēja, ka attiecībā uz kontracepcijas līdzekļu salīdzinošās efektivitātes atšķirībām dati ir pārāk ierobežoti, lai veiktu viennozīmīgu salīdzināšanu. Taču, pamatojoties uz labākajiem pieejamajiem pierādījumiem, autori secināja, ka ciproterona acetātu saturoša terapija mazināja aknes izpausmes labāk nekā levonorgestrelu saturoša terapija, ka ārstēšana ar ciproterona acetātu nodrošināja labākus aknes iznākus nekā ārstēšana ar dezogestrelu, bet pētījumi sniedza pretrunīgus rezultātus, un visbeidzot, ka drospirenonu saturoša ārstēšana bija

efektīvāka nekā norgestimātu vai nomegestrola acetātu saturoša ārstēšana, bet mazāk efektīva nekā ārstēšana ar ciproterona acetātu.

e. **Kontraceptīvā ietekme**

CPA/EE (2 mg/0,035 mg) kontraceptīvo ietekmi pētīja vairākos pētījumos reģistrācijas laikā. Vispārējais Perla indekss CPA/EE (2 mg/0,035 mg) lielā klīniskā pētījumā bija 0,12 ar augšējo 95 % ticamības robežu 0,44. Aprēķini atbilda Vadlīnijas par sievietēm lietojamu steroīdu kontraceptīvo līdzekļu klīnisko izpēti precizitātes prasībām².

1. tabula. Perla indekss saskaņā ar CPA/EE (2 mg/0,035 mg) klīniskā pētījuma datiem (pētījums 8186, Aydinlik et al., 1990)

	Metodes neveiksme	Kopā
ciklu skaits	20,746*	21 196
grūtniecību skaits	0	2
Perla indekss	0	0,1226647
divpusējs 95 % ticamības intervāls	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

*aprēķināts kā kopējais ciklu skaits, n=21 196, mīnuss kopējais ciklu skaits, n=450, kuru laikā aizmirsts par zāļu lietošanu.

CPA/EE (2 mg/0,035 mg) kontraceptīvo efektu pētīja Eiropas aktīvas uzraudzības (EURAS) pētījumā. Perla indeksu salīdzinājums EURAS pētījumā liecināja, ka CPA/EE (2 mg/0,035 mg) Perla indekss ir 0,37 (95 % TI 0,19-0,65), kas ir līdzīgs kā reģistrētiem kombinētiem kontracepcijas līdzekļiem (kas ir robežās no 0,48 līdz 0,63).

Secinājumi par efektivitāti

PRAC ņēma vērā visus kumulatīvos efektivitātes un drošuma datus, kas iesniegti par indikācijām akne, seboreja, hirsutisms un alopecija; Tā ņēma vērā arī visus pieejamos datus par CPA/EE (2 mg/0,035 mg) saturošo zāļu hormonālo kontraceptīvo ietekmi. PRAC uzskata, ka CPA/EE (2 mg/0,035 mg) saturošo zāļu ieguvumi aizvien pārsniedz risku ar jutību pret androgēniem saistītas vidēji smagas līdz smagas aknes (ar seboreju vai bez tās) un/vai hirsutisma ārstēšanā reproduktīvā vecuma sievietēm. Aknes ārstēšanai zāles drīkst lietot tikai pēc tam, kad bijusi neveiksmīga lokāla terapija vai sistēmiska antibakteriāla terapija; Attiecībā uz alopeciju, ņemot vērā ļoti ierobežotos efektivitātes datus, PRAC secināja, ka ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga un tādēļ šīm zālēm vairs nevajadzētu būt indicētām šai terapeitiskai indikācijai.

Riska mazināšanas pasākumi

Riska mazināšanas pasākumu ietvaros PRAC apstiprināja atjauninātu indikāciju, ņemot vērā visus datus un skaidri nosakot gadījumus, kad šīs zāles indicētas.

Ņemot vērā venozas un arteriālas trombembolijas risku, PRAC uzskatīja, ka ir jānodrošina, lai visa nozīmīgā informācija par šo zāļu drošu lietošanu tiktu piemērota visām reģistrētām zālēm un tādēļ vienojās par formulējumu visiem atbilstošiem apakšpunktiem, kuros minēts venozas/arteriālas trombembolijas risks.

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

PRAC apstiprināja vēstuli veselības aprūpes speciālistam (*DHPC*), lai paziņotu par šīs pārskatīšanas iznākumu un informētu veselības aprūpes speciālistus par atjaunināto indikāciju un akcentētu trombembolisku traucējumu risku.

PRAC vienojās arī par nepieciešamību iesniegt riska pārvaldības plānu, jo šīm zālēm nav izveidots Eiropas Savienības riska pārvaldības plāns.

PRAC lūdza kopā ar riska pārvaldības plānu iesniegt arī zāļu patēriņa pētījuma protokolu, lai labāk raksturotu šo zāļu parakstīšanas praksi parastas klīniskas lietošanas apstākļos reprezentatīvās zāļu parakstītāju grupās un lai novērtētu galvenos zāļu parakstīšanas iemeslus.

PRAC lūdza kopā ar riska pārvaldības plānu iesniegt arī pēcreģistrācijas drošuma pētījuma protokolu, lai novērtētu riska mazināšanas pasākumu efektivitāti.

PRAC lūdza kopā ar riska pārvaldības plānu iesniegt arī zāļu parakstītājiem paredzētu izglītojošo materiālu par venozas un arteriālas trombembolijas risku, kā arī pacientiem paredzētu izglītojošo materiālu par venozas un arteriālas trombembolijas simptomiem. Tas bija arī viens no svarīgākajiem aspektiem, ko ekspertu grupa ieteica *PRAC*.

Ieguvumu un riska attiecība

PRAC secināja, ka ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga, jo ieguvumi aizvien pārsniedz risku ar jutību pret androgēniem saistītas vidēji smagas līdz smagas aknes (ar seboreju vai bez tās) un/vai hirsutisma ārstēšanā reproduktīvā vecuma sievietēm. Aknes ārstēšanai zāles drīkst lietot tikai pēc tam, kad bijusi neveiksmīga lokāla terapija vai sistēmiska antibakteriāla terapija. Turklāt *PRAC* ņēma vērā, ka šīm zālēm piemīt hormonāla kontraseptīva iedarbība, un tādēļ lietošana vienlaikus ar citu hormonālu kontracepcijas līdzekli ir kontraindicēta. *PRAC* piekrita arī citām izmaiņām zāļu aprakstā, papildu farmakovigilances pasākumiem un riska mazināšanas pasākumiem, lai novērstu trombembolisku traucējumu risku. Attiecībā uz alopēciju, ņemot vērā vispārējos pieejamos drošuma datus, īpaši attiecībā uz nopietnu trombembolisku traucējumu risku, un ļoti ierobežotos efektivitātes datus, *PRAC* secināja, ka ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga un tādēļ šīs zāles vairs nedrīkst būt indicētas šīs terapeitiskās indikācijas gadījumā.

Vispārējs secinājums un reģistrācijas apliecības nosacījumi

Izvērtējot lietu, kā izklāstīts pievienotajā pārvērtēšanas novērtējuma ziņojumā, *PRAC* iesaka, ka:

- a. reģistrācijas apliecības īpašniekiem vajadzētu sponsorēt pēcreģistrācijas drošuma pētījumu un veikt šā pētījuma rezultātu novērošanas novērtējumu;
- b. reģistrācijas apliecības īpašniekiem vajadzētu veikt riska mazināšanas pasākumus;
- c. reģistrācijas apliecības vajadzētu mainīt.

PRAC uzskatīja, ka nepieciešama vēstule veselības aprūpes speciālistam (*DHPC*), lai paziņotu par šīs pārskatīšanas rezultātu.

PRAC ieteica reģistrācijas apliecības īpašniekam iesniegt arī pilnu riska pārvaldības plānu (RPP) trīs mēnešu laikā pēc lēmuma pieņemšanas par šo procedūru. Riska pārvaldības plāna ietvaros jāiesniedz arī zāļu patēriņa pētījuma protokols, lai labāk raksturotu zāļu parakstīšanas praksi parastas klīniskas lietošanas apstākļos reprezentatīvās zāļu parakstīšanas grupās un lai novērtētu galvenos zāļu parakstīšanas iemeslus.

PRAC secināja, ka ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība ar jutību pret androgēniem saistītas vidēji smagas līdz smagas aknes (ar seboreju vai bez tās) un/vai hirsutisma ārstēšanā reproduktīvā vecuma sievietēm aizvien ir labvēlīga, ja tiek īstenoti saskaņotie ierobežojumi, brīdinājumi, citas izmaiņas zāļu aprakstā, papildu farmakovigilances un papildu riska mazināšanas pasākumi.

PRAC ieteikuma pamats

Tā kā

- PRAC ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107i. panta veikto procedūru ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) saturošām zālēm;
- PRAC pārskatīja visus pieejamos klīnisko pētījumu, farmakoepidemioloģisko pētījumu, literatūrā publicētos un pēcreģistrācijas laikā iegūtos datus par ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) saturošo zāļu drošumu, kā arī ieinteresēto pušu iesniegumus īpaši attiecībā uz trombembolisku traucējumu risku;
- PRAC apstiprināja zināmo ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) saturošo zāļu trombembolijas risku un ieteica marķējumā skaidri norādīt trombembolisku traucējumu simptomus, kā arī trombembolisku traucējumu riska faktoros;
- PRAC ņēma vērā arī visus kumulatīvos efektivitātes un drošuma datus, kas iesniegti par indikācijām akne, seboreja, hirsutisms un alopecija;
- PRAC ņēma vērā arī pieejamos datus par ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) saturošo zāļu hormonālo kontraceptīvo ietekmi;
- PRAC uzskata, ka ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) saturošo zāļu ieguvumi aizvien pārsniedz risku ar jutību pret androgēniem saistītas vidēji smagas līdz smagas aknes (ar seboreju vai bez tās) un/vai hirsutisma ārstēšanā reproduktīvā vecuma sievietēm. Aknes ārstēšanai zāles drīkst lietot tikai pēc tam, kad bijusi nesekmīga lokāla terapija vai sistēmiska antibakteriāla terapija;
- PRAC ņēma arī vērā, ka saskaņā ar pašlaik pieejamiem drošuma datiem, lai saglabātu labvēlīgu ieguvumu/riska attiecību iepriekš minēto indikāciju gadījumā, ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) saturošām zālēm jābūt kontrindicētām pacientēm, kurām anamnēzē ir venoza tromboze vai kurām ir pārmantota nosliece uz venozu trombozi. Turklāt PRAC uzsvēra, ka šīs zāles nedrīkst lietot vienlaikus ar citiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem. PRAC ieteica arī veikt citas izmaiņas zāļu aprakstā, norādot, ka periodiski jāizvērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu, ņemot vērā, ka laiks līdz simptomu izzušanai ir vismaz trīs mēneši;
- PRAC arī secināja, ka nepieciešami papildu riska mazināšanas pasākumi, piemēram, informācija pacientēm un veselības aprūpes speciālistiem. Apsvēra arī zāļu patēriņa pētījumu, kas veikts, lai raksturotu zāļu parakstīšanas praksi raksturīgas klīniskas lietošanas laikā zāļu parakstītājus pārstāvošās grupās. PRAC lūdza veikt arī pēcreģistrācijas drošuma pētījumu, lai novērtētu riska mazināšanas pasākumu efektivitāti;
- attiecībā uz alopeciju, ņemot vērā vispārējos pieejamos drošuma datus, jo īpaši attiecībā uz nopietnu trombembolisku traucējumu risku, un ļoti ierobežotos efektivitātes datus, PRAC saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu secināja, ka ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga, un tādēļ šīs zāles vairs nedrīkst būt indicētas šīs terapeitiskās indikācijas gadījumā.

Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107j. panta 3. punktu *PRAC* ar balsu vairākumu ieteica, ka

- a. reģistrācijas apliecības īpašniekiem vajadzētu sponsorēt pēcreģistrācijas drošuma pētījumu un veikt pētījuma novērošanas rezultātu novērtēšanu, kā arī zāļu patēriņa pētījumu (skatīt IV pielikumu – Reģistrācijas apliecību nosacījumi);
- b. reģistrācijas apliecības īpašniekiem jāveic riska mazināšanas pasākumi;
- c. (saskaņā ar III pielikumā izklāstītajām izmaiņām zāļu aprakstā) jāveic izmaiņas ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) saturošo zāļu reģistrācijas apliecībās (skatīt I pielikumu).

CMDh pozīcija

Ņemot vērā *PRAC* ieteikumu, *CMDh* 2013. gada 16. maijā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107k. panta 1. un 2. punktu formulēja viedokli par ciproterona acetātu/etinilestradiolu (2 mg/0,035 mg) saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņām, uz kurām attiecīgie zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunkti ir izklāstīti III pielikumā, un ievērojot IV pielikumā izklāstītos nosacījumus.