

Anness II

Il-konkluzjonijiet xjentifiċi u r-raġunijiet għall-varjazzjoni lit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq soġġett għal kundizzjonijiet

Il-konklużjonijiet xjentifiċi u r-raġunijiet għall-varjazzjoni lit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq soġġett għal kundizzjonijiet

Is-CMDh, wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC datata s-16 ta' Mejju 2013 fir-rigward ta' prodotti mediċinali li fihom cyproterone acetate/ethinylestradiol (2mg/0.035mg), jaqbel mar-rakkomandazzjoni fiha kif iddikjarat hawn taħt:

Is-sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' prodott(i) mediċinali li fih(om) cyproterone acetate/ethinylestradiol (2mg/0.035mg) mill-PRAC

F'Jannar 2013 l-awtorità tal-mediċini Franċiża (ANSM) ħadet id-deċiżjoni li tissospendi prodotti mediċinali li fihom cyproterone acetate/ethinylestradiol (CPA/EE) (2mg/0.035mg) fi Franza fi żmien tliet xhur. L-ANSM ikkunsidrat li r-riskju ta' tromboemboliżmu fil-vini u fl-arterji (VTE u ATE) jegħleb il-benefiċċji fil-kura tal-akne.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, fl-4 ta' Frar 2013 Franza talbet lill-PRAC taħt l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE¹ biex jevalwa t-tħassib imsemmi hawn fuq dwar tromboemboliżmu u l-impatt tiegħu fuq il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju għall-prodotti mediċinali li fihom cyproterone acetate/ethinylestradiol (2 mg/0.035 mg), u biex jagħti l-opinjoni tiegħu dwar miżuri neċessarji biex jiġi żgurat l-użu sigur u effikaċi, u dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal dan il-prodott għandhiex tinżamm, tiġi varjata, sospiza jew irtirata.

Cyproterone acetate jeżerċita l-effett antiandroġeniku tiegħu billi jimblokka riċetturi tal-androġeni. Inaqas ukoll is-sintesi tal-androġeni permezz ta' effett ta' *feedback* negattiv fuq l-assi ipotalamika-pitwitarja-ovarja.

Il-prodott kien l-ewwel awtorizzat fil-Ġermanja fl-1985 u wara segwew il-bqija tal-pajjiżi tal-UE. Il-kitba tal-indikazzjoni ta' prodotti mediċinali li fihom cyproterone acetate/ethinylestradiol (2mg/0.035mg) tvarja bejn l-Istati Membri tal-UE. B'mod ġenerali, prodotti mediċinali li fihom cyproterone acetate/ethinylestradiol (2mg/0.035mg) huma awtorizzati għall-kura ta' sintomi androġenċi fin-nisa, bħal forom evidenti ta' akne, seborrea, u forom ħfief ta' irsutizmu. F'xi Stati Membri huwa awtorizzat ukoll għall-alopeċja androġenetika.

Il-kombinazzjoni ta' cyproterone acetate/ ethinylestradiol (2mg/0.035mg) fl-istess ħin taġixxi bħala kontraċettiv ormonali.

Prodotti mediċinali li fihom cyproterone acetate/ethinylestradiol (2mg/0.035mg) huma magħrufa li jżidu r-riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi (TE). F'Lulju 2002, il-Grupp ta' Hidma ta' Farmakovigilanza (PhVWP) iddiskuta ż-żieda fir-riskji tromboemboliċi venużi (VTE) u tromboemboliċi arterjali (ATE) u kkonkluda li l-użu ta' cyproterone acetate/ethinylestradiol (2mg/0.035mg) għandu jiġi ristrett b'kunsiderazzjoni tal-avvenimenti tromboemboliċi. Il-kitba miftiehna mill-PhVWP hija totalment implimentata fi 11-il Stat Membru biss.

Avvenimenti tromboemboliċi huma avvenimenti avversi li ġeneralment isehħu f'vina tas-sieq (trombozi tal-vini fil-fond). Meta ma ssirx dijanjosi u ma tinbeda l-ebda kura, jew meta t-trombozi ma tagħti l-ebda sinjali ċari, l-embolu jista' jimxi 'l fuq lejn il-pulmun (emboliżmu pulmonari) jew lejn il-moħħ (emboliżmu ċerebrali). Id-dijanjosi żbaljata hija possibbiltà realistika peress li TE għandu sintomi diffużi u huwa avveniment rari f'popolazzjoni ta' nisa żgħażaġh b'saħħithom. B'mod ġenerali, VTE jista' jkun fatali f'1-2% tal-każijiet.

¹ Rapport ta' valutazzjoni Franċiż Frar 2013 Raġuni għall-attivazzjoni tal-proċedura skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE dwar cyproterone / ethinylestradiol (2mg/0.035mg) ippreżentat minn ANSM, Franza

Fatturi magħrufa ta' riskju għal VTE jinkludu storja ta' VTE, tqala, trawma, kirurġija, immobilizzazzjoni (eż. wara kirurġija jew titjiriet fit-tul), obeżità u tipjip (jiġifieri s-sitwazzjonijiet kollha ta' stat protrombotiku). Hemm ukoll ċerti difetti trombofiliċi ereditarji li jżidu r-riskju. Għalhekk fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti huwa rrakkomandat li tiġi ċċekkjata l-istorja personali u tal-familja ta' VTE qabel ma jiġu preskritti prodotti mediċinali li fihom EE (eż. kontraċettivi orali kombinati (COC)).

Intwera li r-riskju ta' VTE huwa l-ogħla matul l-ewwel sena li mara tibda kontraċettivi ormonali jew meta terġa' tibda wara mill-inqas perjodu ta' xahar li ma tkunx qed tużahom (Dinger *et al.*, 2007). Wara riskju inizjalment ogħla (l-ewwel sena), ir-riskju jaqa' għal livell kostanti aktar baxx.

Għall-kura tal-akne, għall-akne minn ħafifa sa moderata mingħajr stat iperandroġeniku jiġu applikati terapiji topiċi. Dawn jinkludu benzoylperoxide, retinojdi, antibijotiċi, aċidu saliciliku, u aċidu azelaic. Kura alternattiva għall-akne moderata sa severa hija bl-antibijotiċi fit-tul (topiċi jew sistemici), keratolitiċi u retinojdi (topiċi jew sistemici, b'riskji magħrufa ta' teratoġenicità u soġġetti għal pjan ta' prevenzjoni tat-tqala u testijiet regolari tal-funzjoni tal-fwied). Barra minn hekk, hemm kura farmakoloġika magħrufa oħra għal sintomi androġenċi severi (speċjalment irsutizmu).

Is-sigurtà klinika

Il-PRAC irreveda d-dejta kollha disponibbli minn studji kliniċi, studji farmakoepidemjoloġiċi, mil-letteratura pubblika, l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq dwar is-sigurtà ta' prodotti mediċinali li fihom cyproterone acetate/ethinylestradiol (2mg/0.035mg), kif ukoll is-sottomissjonijiet tal-partijiet interessati b'mod partikulari fir-rigward tal-avvenimenti tromboemboliċi.

a. L-avvenimenti tromboemboliċi

L-istudji kliniċi

Biex jiġu evalwati avvenimenti tromboemboliċi venvużi u arterjali minn studji kliniċi b'CPA/EE, hawnhekk qegħdin jiġu diskussi biss studji kliniċi li ddokumentaw avvenimenti avversi.

Il-MAH- tal-prodott originatur sponsorja 10 provi kliniċi tal-fażi-III li jipprovdu informazzjoni dwar is-sigurtà ta' dawn il-prodotti mediċinali. L-għadd totali ta' pazjenti esposti f'dawn l-istudji jammonta għal 2455.

Bl-eċċezzjoni tar-rapport tal-istudju AI58, ma kienu rrapportati l-ebda każijiet ta' VTEs jew ATEs f'pazjenti mill-10 provi kliniċi sponsorjati mill-MAH b'CPA/EE (2mg/0.035mg). Fl-istudju AI58, pazjent wiehied fuq CPA/EE żviluppa VTE.

Il-MAH wettaq reviżjoni sistematika tal-letteratura xjentifika (data tal-gheluq: 14 ta' Frar 2013) f'MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File, u BIOSIS Previews dwar studji kliniċi li koprew kardjovaskulari u CPA/EE(2mg/0.035mg). Fl-ebda wiehied mill-118-il studju kliniku identifikati deskritti fil-letteratura xjentifika ma kien hemm rapportar ta' avveniment tromboemboliku/kardjovaskulari venvuż jew arterjali matul il-kors tal-istudju.

L-istudji dwar is-sorveljanza tas-sigurtà wara t-tqegħid fis-suq

Hemm żewġ studji kbar ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq li għaddejjin li jagħtu dejta inċidentali dwar l-użu ta' prodotti mediċinali li fihom CPA/EE (2mg/0.035mg). Dawn l-istudji (INAS-OC u INAS-SCORE) jinvestigaw is-sigurtà tal-mediċini kontraċettivi orali kkombinati YAZ (3 mg drospirenone/0.020mg ethinylestradiol) u Qlaira (dienogest/estradiol valerate, reġim ta' tnaqqis fid-doża) rispettivament. Preparazzjonijiet ta' ormoni li fihom CPA/EE (2mg/0.035mg) huma parti mill-fergħat komparaturi f'dawn l-istudji. Fiż-żewġ studji n-nisa kollha li ħadu sehem li kienu qed jirċievu preskrizzjoni għal kontraċettiv orali ġew mistoqsija dwar ir-raġuni għall-preskrizzjoni fil-linja bażi (wara li kienu rċevew il-preskrizzjoni). Minħabba n-natura osservazzjonali ta' dawn iż-żewġ studji li qabblu

kontraċettivi orali kkombinati li kienu għadhom kif tqiegħdu fis-suq ma' grupp komparatur ma kien hemm l-ebda restrizzjoni tal-grupp komparatur għal kombinazzjonijiet ormonali orali speċifiċi. Professjonisti tal-kura tas-saħħa rreġistraw persuni li kienu qed jużaw CPA/EE (2mg/0.035mg) fl-studji minhabba l-fatt li f'hafta pajjiżi Ewropej CPA/EE (2mg/0.035mg) isemmi kontraċezzjoni f'nisa li jeħtieġu kura għall-kundizzjonijiet tal-ġilda li jiddependu fuq l-androġeni.

INAS-OC

INAS-OC huwa studju prospettiv, mhux ta' intervent, ta' sorveljanza attiva ddisinjat biex jevalwa r-riskju tal-użu fuq perjodu qasir u twil ta' YAZ (3 mg drospirenone/0.020mg ethinylestradiol), Yasmin (3 mg drospirenone/0.030mg ethinylestradiol) u ta' kontraċettivi orali u CPA/EE (2mg/0.035mg), li sar f'6 pajjiżi Ewropej u fl-Istati Uniti. Ir-riżultati primarji ta' interess huma avvenimenti kardjovaskulari, b'mod partikulari l-inċidenza ta' VTE u ATE, matul l-użu tal-kontraċezzjoni orali. Fl-istudju ħadu sehem total ta' 1672 utent ta' preparazzjonijiet li fihom CPA/EE (2mg/0.035mg) li jirrappreżentaw 7.5% tal-popolazzjoni totali tal-istudju.

F'dan l-istudju, madwar 60% tan-nisa li ġew preskritti preparazzjoni li fiha CPA/EE fil-kwestjonarju tal-linja bażi speċifikament irrapportaw li l-preskrizzjoni tagħhom ta' CPA/EE (2mg/0.035mg) kienet minhabba l-akne u/jew is-sindromu tal-ovarji polikiċistiċi (PCOS). Dan huwa minkejja l-fatt li b'maġġoranza kbira l-kriterji għall-partecipazzjoni fl-istudju għażlu pazjenti li r-raġuni originali għall-konsultazzjoni tagħhom kienet il-kontraċezzjoni. Il-fatt li n-nisa ftakru r-rabta mal-akne / PCOS jindika li l-ħtieġa għall-kura tal-kundizzjoni tal-ġilda / iperandroġeniżmu tal-mara individwali kienet ġiet speċifikament diskussa matul il-vista u wasslet għall-preskrizzjoni ta' CPA/EE (2mg/0.035mg).

INAS-SCORE

INAS-SCORE inbeda wara t-tnejja ta' Qlaira (dienogest/estradiol valerate, reġimen ta' tnaqqis fid-doża) fl-Ewropa (Settembru 2009) u fl-Istati Uniti tal-Amerika (Ottubru 2010) u huwa studju prospettiv, mhux ta' intervent ta' sigurtà wara l-approvazzjoni li sar fl-Awstrija, fi Franza, fil-Ġermanja, fl-Italja, fil-Polonja, fl-Iżvezja, fir-Renju Unit u fl-Istati Uniti. L-istudju (li għaddej b'halissa) ifittex li jevalwa r-riskji tal-użu fuq perjodu qasir u twil ta' Qlaira (dienogest/estradiol valerate, reġimen ta' tnaqqis fid-doża) u ta' kontraċettivi orali u inkluż CPA/EE (2mg/0.035mg).

Fl-istudju ħadu sehem total ta' 1094 utent ta' preparazzjonijiet li fihom CPA, li jirrappreżentaw 5.5% tal-popolazzjoni totali tal-istudju abbażi tas-sitt Rapport Interim ta' dan l-istudju li għaddej b'halissa.

F'dan l-istudju kważi 67% tan-nisa li ġew preskritti preparazzjonijiet li fihom CPA ftakru wara d-diskussjoni mal-professjonist tal-kura tas-saħħa tagħhom li l-preskrizzjoni individwali tagħhom kienet inkitbet għall-akne u/jew PCOS, li jindika li l-kundizzjoni tal-ġilda kienet ġiet diskussa matul il-konsulenza u ssemmiet b'hafta r-raġuni ewlenija biex CPA/EE (2mg/0.035mg) jiġi preskritt.

Il-MAH ikkummenta li d-dejta minn dawn iż-żewġ studji tindika li, anki fejn ir-raġuni primarja għall-konsultazzjoni hija kważi ċertament il-kontraċezzjoni, 63% tal-preskrizzjonijiet għal CPA/EE (2mg/0.035mg) jistgħu jkunu marbuta mill-pazjenti nnifishom mal-akne u/jew ma' kundizzjonijiet iperandroġeniċi oħra. Biex dan il-proporzjon reali jiġi aċċertat hemm il-ħtieġa li ssir interrogazzjoni diretta mat-tabib li kiteb il-preskrizzjoni. L-ebda studju ma għabar din it-tip ta' dejta u għalhekk din il-limitazzjoni tad-disinn għandha tiġi kkunsidrata waqt l-interpretazzjoni tad-dejta.

L-istudji ta' koorti

Il-MAH ipprova ħarsa ġenerali ta' 6 studji ta' koorti (li minnhom 2 b'analizi addizzjonali *nested case-control*) u 7 studji ta' kontroll fuq il-każ li evalwaw ir-riskju ta' VTE assoċjat ma' CPA/EE u studju uniku ta' koorti li evalwa r-riskju ta' ATE assoċjat ma' CPA/EE. F'dawn l-istudji r-riskju ta' VTE fost utenti ta' CPA/EE kien imqabbel mar-riskju ta' VTE f'nuqqas ta' użu kif ukoll tar-riskju f'tipi differenti ta'

kontraċettivi orali kkombinati (COCs). Ma giet ipprezentata l-ebda dejta komparattiva dwar is-sigurtà kontra prodotti rreġistrati għall-kura tal-akne/irsutiżmu/PCOS.

L-ebda wieħed mill-istudji ma jipprezenta informazzjoni dwar ir-rata ta' fatalità ta' VTE fost utenti ta' CPA/EE, ħlief fl-istudju Seaman 2003 li jiddikjara li l-ebda wieħed mill-179 avveniment ta' VTE, inkluż it-23 avveniment esposti fost CPA/EE (2mg/0.035mg), ma kien fatali.

Bosta studji osservazzjonali evalwaw ir-riskju ta' VTE bl-użu ta' CPA/EE (2mg/0.035mg). L-istudji juru varjabbiltà konsiderevoli fir-riskju relattiv tagħhom meta mqabbla ma' nuqqas ta' użu jew COCs oħra u fir-riskju assolut tagħhom għal VTE. Studji tal-bidu rrapportaw li r-riskju ta' VTE (idjopatiku) f'utenti ta' CPA/EE huwa akbar meta mqabbel ma' utenti ta' COC li fihom levonorgestrel, jew COC konvenzjonali rispettivament, b'estroġenu baxx (<50µg) (Vasilakis-Scaramozza u Jick 2001, Seaman *et al.*, 2003). Studji sussegwenti (Lidegaard *et al.* 2003, Seaman *et al.* 2004), li tal-aħħar indirizza l-kwistjoni ta' fatturi ta' konfużjoni, ikkonkludew li r-riskju assolut ta' VTE fost nisa li qed jieħdu CPA/EE mhuwiex sinifikantement akbar milli għal nisa fuq COCs. Studji aktar riċenti li evalwaw ir-riskju ta' VTE f'utenti ta' bosta COCs u CPA/EE (inkluż Lidegaard 2009, Hylckama 2009) kellhom difetti metodoloġiċi kbar (dejta nieqsa għall-fatturi ta' konfużjoni) li jqajmu mistoqsijiet dwar il-validità tal-konkluzjonijiet tagħhom. Barra minn hekk, il-mudelli tal-użu ta' CPA/EE u COCs għall-kontraċezzjoni orali jistgħu jvarjaw b'mod sinifikanti.

L-interruzzjoni u l-bidu mill-ġdid huwa probabbli li jkun aktar frekwenti għal CPA/EE (2mg/0.035mg) li huwa indikat għall-kura ta' mard dipendenti fuq l-androġeni bħall-akne, u li għalih it-tikketta tal-prodott timplika li l-medicina tista' titwaqqaf wara titjib tas-sintomi u terġa' tinbeda fil-każ li s-sintomi jerġgħu jitfaċċaw. Kif dejta riċenti wriet, il-bidu mill-ġdid jew il-bidla fl-użu ta' COC wara interruzzjoni huwa assoċjat ma' riskju żejjed. B'mod ġenerali, ma hemm l-ebda evidenza konklussiva għal riskju oġġettiv ta' VTE b'CPA/EE (2mg/0.035mg) meta mqabbel ma' COCs, inkluż dawk li fihom levonogestrel.

Studji epidemjoloġiċi ssuġġerew rabta bejn l-użu ta' COCs iġenerali u żieda fir-riskju ta' mard trombotiku u tromboemboliku arterjali bħal infart mijokardijaku, u ta' incidenti ċerebrovaskulari. Dawn l-avvenimenti jsejtnu b'mod rari. Avvenimenti tromboemboliċi arterjali jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja jew jistgħu jkunu fatali. Hemm biss dejta skarsa dwar mard trombotiku arterjali u tromboemboliku b'CPA/EE (2mg/0.035mg) jew b'cyproterone acetate waħdu. Fi studju riċenti (Lidegaard, 2012) l-analiżi komparattiva tar-riskju relattiv għal puplesija trombotika u infart mijokardijaku bejn il-proġestini varji, inkluż levonorgestrel, u n-nuqqas ta' użu qegħdin fl-istess kobor u ma juru l-ebda differenzi bejn il-proġestini varji. Barra minn hekk, fir-rigward ta' CPA/EE (2mg/0.035mg) kontra n-nuqqas ta' użu lanqas biss intlaħqet sinifikanza statistika.

Ir-rapportar ta' wara t-tqegħid fis-suq

Avvenimenti tromboemboliċi huma reazzjonijiet avversi rari, magħrufa tal-medicina assoċjati mal-użu ta' preparazzjonijiet li fihom l-estroġenu-proġestoġen inkluż CPA/EE (2mg/0.035mg).

Fir-Rapporti Perjodiċi ta' Aġġornament dwar is-Sikurezza (PSURs) għal CPA/EE l-MAH tal-originatur ipprezenta informazzjoni dwar avvenimenti tromboemboliċi. Sa mill-aħħar PSUR (perjodu ta' rapportar 01 Ġunju 2011 - 31 ta' Mejju 2012, DLP: 31 ta' Mejju 2012), il-frekwenza tar-rapportar ta' avvenimenti trombotiċi/tromboemboliċi kollha (arterjali, venuzi u mhux speċifikati) riċevuti matul il-perjodu ta' rapportar kien ta' 1.3 għal kull 100,000 mara-snin. Meta mqabbla ma' frekwenza korrispondenti ta' rapportar li tvarja bejn 0.8 u 1.5 għal kull 100,000 mara-snin matul is-sitt perjodi preċedenti tal-PSUR, ma hemm l-ebda evidenza ta' żieda fil-frekwenza globali ta' rapportar ta' avvenimenti trombotiċi /tromboemboliċi. Il-frekwenza ta' rapportar hija anqas mill-inċidenza ta' VTE kif irrapporatat fi studji epidemjoloġiċi.

Għall-perjodu mit-tnedija globali ta' CPA/EE (2mg/0.035mg) sat-30 ta' Jannar 2013, 968 każ (serji (93%) u mhux serji (7%)), medikament ikkonfermati (85%) u mhux medikament ikkonfermati (15%) li rrapportaw avvenimenti trombotiċi/tromboemboliċi irrispettivament min-natura tagħhom (arterjali, venuzi u mhux speċifikati) li seħħew f'pazjenti nisa kienu riċevuti mill-MAH minn sorsi madwar id-dinja. Wieħed minn dawn id-968 każ kien rapportat mill-prova klinika ME94162 / AI58. Dawn id-968 każ ikopru 7% tal-għadd totali ta' rapporti ta' ADR riċevuti b'mod kumulattiv mit-30 ta' Jannar 2013 (n = total ta' 13,875).

F'40% tal-każijiet CPA/EE (2mg/0.035mg) kien preskritt skont l-indikazzjoni (jiġifieri sintomi androġenċi) u f'31% kien preskritt mingħajr tikketta (bħala kontraċettiv jew għal irregolaritajiet mestrwali). Fi 30% tal-każijiet l-indikazzjoni għall-preskrizzjoni ma kinitx magħrufa.

Ir-rata totali globali ta' rapportar spontanju għall-każijiet kollha li rrapportaw xi avveniment trombotiku/tromboemboliku hija ta' 1.3 għal kull 100,000 mara-snin. L-istima hija bbażata fuq l-espożizzjoni globali kkalkolata tal-pazjent ta' 75,417,345 mara-snin u 968 rapport ta' TE li ġew riċevuti minn madwar id-dinja.

L-età kienet irrapportata għal 877 minn 968 (90.6%) pazjent. Il-pazjenti kienu bejn it-13 u s-63 sena (medja ta' 27 sena, medjan ta' 25 sena) fil-ħin tal-avveniment. 88 (9.1%) rapport ta' ADR irriferew għal pazjenti ta' anqas minn 18-il sena, 639 (66%) pazjent kienu bejn it-18 u t-35 sena u 150 (15.5%) rapport irriferew għal pazjenti akbar minn 35 sena. Għal 91 (9.4%) pazjent ma kien hemm l-ebda età rrapportata.

Il-piż u t-tul kienu rapportata għal 258 (26.7%) minn 968 pazjent. Il-BMI għal dawn il-pazjenti kien bejn 15 u 54 (medja ta' 24, medjan ta' 23), filwaqt li BMI 'l fuq minn 30 kg/m² kien dokumentat fi 33 (3.4%) minn dawn ir-rapporti.

Ħafna mir-rapporti kienu minn pazjenti bejn it-18-35 sena (66%). Dan ma jindikax incidenza oġġla f'dan il-grupp ta' età imma biss rata oġġla ta' rapportar f'dan il-grupp ta' età, peress li l-espożizzjoni tal-pazjenti ma ġietx ipprovduta fil-kategoriji tal-età.

Il-medicina konkomitanti

Għal 879 (90.8%) minn 968 każ ta' TE, CPA/EE (2mg/0.035mg) kien l-uniku medicina suspettata. Ħafna drabi CPA/EE (2mg/0.035mg) jintuza f'kombinazzjoni ma' cyproterone 10 mg (CPA 10 mg) f'dożi differenti ta' kuljum biex iżid l-effetti antiandroġenici. Għalhekk każijiet miksuba ta' rapportar ta' reazzjonijiet avversi ta' TE minn sorsi madwar id-dinja jinkludu wkoll każijiet li seħħew f'rabta ma' CPA/EE (2mg/0.035mg) f'kombinazzjoni ma' CPA 10 mg (n = 48 [5%] każ totali). It-terapija kkombinata b'CPA/EE u CPA 10 mg għandha profil differenti ta' sigurtà kif rifless fit-tikkettar ta' CPA 10 mg.

Barra minn hekk, l-użu konkomitanti ta' kontraċettiv ormonali ieħor rapportat bħala medicina addizzjonali suspettata kien dokumentat f'21 (2.2%) każ ta' TE riċevuti; 20 pazjent irċewew diversi COCs b'mod konkomitanti u każ wieħed irrapporta l-użu ta' apparat konkomitanti fl-utru (IUD) (sistema li terġi levonorgestrel fl-utru).

Barra minn hekk, mediċini kosuspettati, bħal citalopram, thalidomide, olanzapine, aġenti antineoplastiċi, natalizumab, methylprednisolone sodium succinate, antibijotiċi jew isotretinoin kienu rapportata għal 20 (2.1%) pazjent.

Il-każijiet mhux fatali

892 (92.1%) minn 968 każ irrapportaw TE mhux fatali b'rabta mal-użu ta' CPA/EE (2mg/0.035mg), li minnhom 760 kienu medikament ikkonfermati. Dan isarraf f'rata globali ta' rapportar spontanju ta' 1.2 rapport mhux fatali ta' TE għal kull 100,000 mara-snin b'CPA/EE (2mg/0.035mg).

II-każijiet fatali

B'kollox, 76 (7.9%) minn 968 rapport ta' ADR b'avvenimenti TE irrapportaw eżitu fatali; 66 kienu medikament ikkonfermati u 10 kienu rapporti mill-konsumaturi li ma kinux medikament ikkonfermati.

Dan isarraf fir-rata globali ta' rapportar spontanju ta' 0.10 rapporti fatali ta' TE għal kull 100,000 mara-snin b'CPA/EE (2mg/0.035mg). Minn dawn is-76 rapport, 67 (88.2%) każ irrapportaw emboliżmu pulmonari bi jew mingħajr DVT irrapportat jew trombożi mhux speċifikata, 8 (10.5%) rapporti ddeskrivew avvenimenti ċerebrali, u avveniment 1 (1.3%) irrapporta qtugħ ta' nifs, koagulazzjoni intravaskulari mxerrda u disturb ċirkulatorju fil-kuntest ta' falliment ta' ħafna organi, insuffiċjenza epatika akuta, koma epatika, insuffiċjenza tal-mudullun, sepsis fungali, pnemonja u histiocytosis haematophagic f'pazjenta b'kundizzjoni tal-abbuż tal-alkoħol, lewkimja majelojda akuta, polychemotherapy u terapija b'antibijotiċi. Ma kien hemm l-ebda każijiet li rrapportaw ATE b'eżitu fatali.

L-avvenimenti tromboemboliċi arterjali

Total ta' 52 (5.4%) minn 968 każ miksuba rrapportaw ATE wieħed jew aktar b'rabta mal-użu ta' CPA/EE (2mg/0.035mg).

Dan isarraf f'rata ta' rapportar ta' 0.07 rapporti ta' ADR għal kull 100,000 mara-snin b'CPA/EE (2mg/0.035mg). L-istima hija bbażata fuq l-espożizzjoni globali kkalkolata tal-pazjent ta' 75,417,345 mara-snin u 52 rapport ta' avvenimenti emboliċi u trombotiċi arterjali madwar id-dinja.

Ma kien hemm l-ebda każijiet li rrapportaw ATE b'eżitu fatali.

L-avvenimenti tromboemboliċi venużi

Total ta' 789 (81.5%) minn 968 każ miksuba rrapportaw każ wieħed jew aktar ta' VTE b'rabta mal-użu ta' CPA/EE (2mg/0.035mg).

Dan isarraf f'rata ta' rapportar ta' 1.05 rapporti ta' ADR għal kull 100,000 mara-snin b'CPA/EE (2mg/0.035mg). Din l-istima hija bbażata fuq l-espożizzjoni kkalkolata tal-pazjent ta' 75,417,345 mara-snin u 789 rapport ta' avvenimenti emboliċi u trombotiċi venużi madwar id-dinja.

L-informazzjoni riċevuta wara d-data tal-gheluq tat-30 ta' Jannar 2013

Wara l-attenzjoni fil-midja wara l-bidu tal-proċedura ta' riferiment għadd ta' rapporti kienu ppreżentati b'mod reċiproku. Total ta' 175 każ (kollha serji, medikament ikkonfermati (38.3%, n=67 f'total) u li rrapportaw avvenimenti trombotiċi / tromboemboliċi (TE) li ma kinux medikament ikkonfermati (61.7%, n=108 f'total)) irrappreżentaw min-natura tagħhom (arterjali, venużi u mhux speċifikati) li seħħew f'pazjenti nisa b'rabta ma' CPA/EE (2mg/0.035mg) kienu riċevuti mill-MAH minn sorsi madwar id-dinja minbarra d-968 każ ta' TE ppreżentati fl-analiżi ewlenija. Minn dawn il-175 każ, 15 irrapportaw eżitu fatali (4 rapporti mill-konsumaturi medikament ikkonfermati u 11 mhux medikament ikkonfermati).

L-għadd totali aġġornat ta' każijiet sas-6 ta' Marzu 2013 jammonta għal 1143 rapport b'TE.

Ir-rata globali ta' rapportar spontanju għall-każijiet kollha li rrapportaw xi avveniment TE fid-*data lock point* (DLP) tas-6 ta' Marzu 2013 hija stmata ta' 1.5 għal kull 100,000 mara-snin, 1.4 rapporti TE mhux fatali għal kull 100,000 mara-snin, u 0.1 rapport TE fatali għal kull 100,000 mara-snin b'CPA/EE (91 każ fatali (8%) f'total ta' 1143 każ).

Bħala konklużjoni, l-avvenimenti tromboemboliċi huma reazzjonijiet avversi magħrufa tal-medicina assoċjati mal-użu ta' preparazzjonijiet li fihom l-estrogenu-proġestogen. Iż-żieda fir-riskju għal avvenimenti trombotiċi / tromboemboliċi (li jistgħu jkunu fatali f'1-2% tal-każijiet) hija elenkata fl-Iskeda tad-dejta ewlenija tal-kumpanija (CCDS) għal CPA/EE (2mg/0.035mg).

Barra minn hekk informazzjoni fis-sezzjoni dwar disturbi ċirkulatorji dwar il-qalba jew il-bidu mill-ġdid kienet rakkomandata mill-PRAC. B'mod aktar speċifiku r-riskju eċċessiv ta' VTE huwa l-oġġla matul l-ewwel sena li mara tibda CPA/EE (2mg/0.035mg) jew meta terġa' tibda jew taqleb wara xahar li fih ma tkunx qed tiegħu l-pilloli.

b. L-Użu Mingħajr Tikketta

L-użu mingħajr tikketta kien definit skont l-indikazzjonijiet terapewtiċi għal CPA/EE (2mg/0.035mg) peress li d-dikjarazzjonijiet dwar l-indikazzjoni fl-SmPC ivarjaw minn pajjiż għall-iehor abbażi tat-tweġibiet nazzjonali tal-awtoritajiet tas-saħħa għar-reviżjoni tal-prodott tal-Grupp ta' Hidma ta' Farmakoviġilanza (PhVWP) tal-EMA li saret fl-2002.

Primarjament l-użu mingħajr tikketta huwa ekwivalenti għall-preskrizzjoni ta' CPA/EE (2mg/0.035mg) bħala kontraċettiv f'pazjenti li ma jkollhom l-ebda hteġa għall-kura tal-akne. Bosta dejtabejżis kienu kkonsultati.

Id-dejta dwar il-preskrizzjoni tal-IMS għandha valur limitat minħabba li ma tinkludix kategorija ta' "kontraċezzjoni fin-nuqqas tal-akne". Barra minn hekk, id-dejta ma tipprovdix informazzjoni b'mod sistematiku dwar l-istorja medika tal-pazjent (eż. storja ta' akne jew sintomi iperandroġeniċi) jew sejbiet kliniċi peress li t-tobba għandhom tendenza jimlew l-informazzjoni minima obbligatorja għall-IMS. L-informazzjoni nieqsa se tkun essenzjali biex jiġu evalwati l-motivi reali ta' min jippreskrivi fl-għażla ta' prodott wieħed fuq ieħor.

Dejta Promozzjonali minn Cegedim turi użu ta' 32% f'kontraċezzjoni biss, filwaqt li dejta Longitudinali turi użu ta' 3.4% f'kontraċezzjoni biss; id-dejta minn Pharmalink Panel għall-Ġermanja turi użu ta' 53% bħala kontraċettiv, li f'75% minnhom ir-raġuni mogħtija hija għall-akne u 25% għal raġunijiet oħra.

Għandu jiġi nnotat li s-Sindromu tal-ovarji policistiċi (PCOS) imsemmi mill-HCPs bħala indikazzjoni jirrifletti l-użu ta' CPA/EE għall-kura ta' sintomi ta' PCOS relatati mal-androġeni bħall-akne jew l-irsutiżmu.

Dejta minn IMS Prescriptions Insight għal Franza (reviżjoni tal-benefiċċju/riskju tal-ANSM, 5 ta' Frar 2013) tissuggerixxi li mediċini li fihom CPA/EE (2mg/0.035mg) jiġu preskritti għall-kontraċezzjoni.

Dan huwa l-każ f'54% mis-60% tal-preskrizzjonijiet miktuba minn tobba (jiġifieri 32.4% tal-preskrizzjonijiet kollha) u f'75% tas-36% tal-preskrizzjonijiet miktuba minn ġinekologi (27.8% tal-preskrizzjonijiet kollha), li jimplika li madwar 60% tal-preskrizzjonijiet Franciżi kollha għal CPA/EE (2mg/0.035mg) huma relatati mal-kontraċezzjoni u għalhekk ikunu użu mingħajr tikketta b'kunsiderazzjoni tal-indikazzjoni għall-akne biss fi Franza.

Żewġ studji kbar ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq li għaddejjin (INAS-OC u INAS-SCORE) jagħtu dejta incidentali dwar l-użu ta' CPA/EE. Dawn l-istudji jinvestigaw is-sigurtà tal-kontraċettivi orali kkombinati YAZ (3 mg drospirenone/0.020mg ethinylestradiol) u Qlaira (dienogest/estradiol valerate, reġimen ta' tnaqqis fid-doża) rispettivament. Preparazzjonijiet tal-ormoni li fihom CPA/EE kienu parti mill-fergħat komparaturi f'dawn l-istudji.

Dawn l-istudji jagħtu xi informazzjoni dwar l-użu ta' CPA/EE (2mg/0.035mg) bħala kontraċettiv.

Fl-istudju INAS-OC 28.1% tal-użu huwa fil-kontraċezzjoni, minn total ta' 1672 utent ta' preparazzjonijiet li fihom CPA li ħadu sehem fl-istudju, li jirrappreżenta 7.5% tal-popolazzjoni totali tal-istudju. F'dan l-istudju, madwar 60% tan-nisa li ġew preskritti preparazzjoni li fiha CPA fil-kwestjonarju tal-linja bażi speċifikament irrapportaw li l-preskrizzjoni tagħhom ta' CPA/EE (2mg/0.035mg) kienet minħabba l-akne u/jew PCOS.

Fl-istudju INAS-SCORE 20.2% tal-użu huwa fil-kontraċezzjoni minn total ta' 1094 utent ta' preparazzjonijiet li fihom CPA li jirrappreżenta 5.5% tal-popolazzjoni totali tal-istudju.

Dejta minn dawn iż-żewġ studji tindika li, anke fejn ir-raġuni primarja għall-konsultazzjoni hija kważi ċertament il-kontraċezzjoni, 63% tal-preskrizzjonijiet għal CPA/EE (2mg/0.035mg) jistgħu jkunu marbuta mill-pazjenti nnifishom mal-akne u/jew ma' kundizzjonijiet iperandroġeni oħra.

Huwa evidenti li fl-indikazzjonijiet attwalment approvati fl-UE, l-użu mingħajr tikketta huwa osservat. Skont id-dejta tal-2012 mill-IMS maħruġa minn 16-il pajjiż Ewropew, il-persentaġġ ta' preskrizzjonijiet ta' CPA/EE (2mg/0.035mg) fl-akne tvarja minn 0 għal 54% b'medjan ta' 9%. Il-PRAC ikkunsidra d-dejta kollha ta' hawn fuq għall-prodotti mediċinali li fihom CPA/EE (2mg/0.035mg) u rrakkomanda kjarifika dwar l-indikazzjoni tal-prodotti.

Il-konkluzjonijiet dwar is-sigurtà

Bħala konkluzjoni l-PRAC ikkunsidra d-dejta kollha attwalment disponibbli dwar is-sigurtà għall-prodotti mediċinali li fihom CPA/EE (2mg/0.035mg) u rrakkomanda li dawn il-prodotti għandhom jiġu kontraindikati f'pazjenti bi storja jew bi predispożizzjoni ereditarja ta' trombożi fil-vini. Barra minn hekk il-PRAC saħaq li dawn il-prodotti ma għandhomx jingħataw b'mod konkomitanti ma' kontraċettivi ormonali oħra u wkoll li l-ħtieġa għat-tkomplija tal-kura għandha tiġi evalwata perjodikament meta huwa magħruf li ż-żmien għas-solliet mis-sintomi huwa ta' mill-inqas tliet xhur.

L-effikaċja klinika

Prodotti mediċinali li fihom CPA/EE (2mg/0.035mg) għandhom effetti antiandroġeniċi. L-effetti fuq l-irsutiżmu u s-seborrea ġew prinċipalment studjati fil-kuntest tal-kura tal-akne u/jew is-sindromu tal-ovarji poliċistiċi (PCOS).

F'nisa b'kundizzjonijiet tal-ġilda sensittivi għall-androġeni, l-effikaċja fl-akne moderata u severa bi/mingħajr seborrea u/jew irsutiżmu ntweriet f'aktar minn 30 prova sponsorjati u mhux sponsorjati, inkluż provi komparattivi, provi mhux ikkontrollati, u studji pilota. Iż-żmien għas-solliet mis-sintomi huwa ta' mill-inqas tliet xhur u l-effetti huma aktar evidenti b'kura itwal.

a. Il-kura tal-irsutiżmu

Għall-kura tal-irsutiżmu waħdu (l-aktar f'pazjenti b'PCOS), 13-il studji wrew effikaċja kontra kura oħra. Studju riċenti ppubblikat li qabbel CPA/EE (2mg/0.035mg) u drospirenone/EE, u desogestrel/EE wera li wara 6 xhur dawn il-prodotti mediċinali kienu ugwalment effikaċi imma wara sena CPA/EE (2mg/0.035mg) wera l-aktar effett antiandroġeniku qawwi, segwit minn drospirenone/EE, u desogestrel/EE bħala l-aktar dgħajjef. Dan huwa mistenni fid-dawl tad-differenzi fil-karatteristiċi antiandroġeniċi ta' cyproterone, drospirenone u desogestrel. Cyproterone għandu l-aktar attività antiandroġenika qawwija.

Fir-reviżjoni ta' Cochrane dwar il-kura tal-irsutiżmu disa' studji kliniċi kkwalifikaw għall-inklużjoni. Studju wieħed biss evalwa l-effikaċja ta' CPA/EE (2mg/0.035mg) kontra placebo. F'dak l-istudju kien hemm titjib suġġettiv sinifikanti fl-irsutiżmu, madankollu ma saret l-ebda valutazzjoni objettiva.

Meta mqabbel ma' għażliet oħra ta' kura medika, ma kienu skoperti l-ebda differenzi kliniċi fl-irsutiżmu meta CPA/EE (2mg/0.035mg) kien imqabbel ma' prodotti mediċinali oħra (spironolactone, finasteride, analogi ta' GnRH, ketoconazole). L-unika differenza fl-eżitu kliniku kien titjib sinifikanti fil-punteġġ Ferriman Gallwey (FG) fit-12-il xahar meta cyproterone acetate kien imqabbel ma' flutamide.

b. Is-seborrea

Is-seborrea għet prinċipalment evalwata fil-kuntest tal-akne. L-effett ta' CPA/EE (2mg/0.035mg) fuq sintomi seborrejiċi, bħal gilda u xagħar żejtnija, jibda wara 3-4 ċikli ta' kura, u r-riżultati huma aktar evidenti b'kura itwal. Simili għall-kura tal-akne, il-persentaġġi ta' titjib ivarjaw għal kull studju, u jiddependu fuq il-metodi applikati għall-valutazzjoni tal-effetti.

c. L-alopeċja androġenetika

Id-dejta dwar l-effikaċja ta' CPA/EE fl-alopeċja androġenetika, ħlief għall-mekkaniżmu ta' azzjoni, hija limitata għal studju wieħed żgħir (DeCecco L *et al.*, 1987) li fih kienu nnotati xi effetti benefiċjali limitati.

d. L-akne mingħajr karatteristiċi androġenċi

Fir-rigward tal-akne mingħajr karatteristiċi androġenċi, studju wieħed qabbel CPA/EE ma' antibijotiku tetraċiklin sistemiku u wera effikaċja simili (Greenwood R, *et al.*, 1985). Żewġ studji (A18566, 2004, Palombo-Kinne E, *et al.*, 2009) li qabblu CPA/EE (2mg/0.035mg) ma' kontraċettivi orali kkombinat li fih dienogest u ma' kontraċettivi orali kkombinat li fih norgestimate wrew ukoll effikaċja simili.

Żewġ studji qabblu CPA/EE (2mg/0.035mg) ma' levonorgestrel/EE (LNG/EE). Ir-riżultati indikaw li wara 6 xhur ta' kura l-effikaċja ta' CPA/EE (2mg/0.035mg) kienet superjuri u statistikament aħjar b'mod sinifikanti għal LNG/EE.

Ir-reviżjoni riċenti ta' Cochrane (Arowojolu, AO. *et al.*, 2012), li evalwat l-effikaċja ta' kontraċettivi orali kkombinati fl-akne, irraportat li fir-rigward tad-differenzi fl-effikaċja komparattiva tal-kontraċettivi, id-dejta kienet limitata wisq biex jista' jsir xi tqabbil konklussiv. Madankollu, abbażi tal-aqwa evidenza disponibbli, l-awturi kkonkludew li kura li fiha cyproterone acetate tejjbet l-akne aħjar minn kura li fiha levonorgestrel; li l-kura b'cyproterone acetate wriet riżultati aħjar għall-akne minn dik b'desogestrel, imma l-istudji pproduċew riżultati konfliġġenti; u fl-aħħar nett li kura li fiha drospironone dehret li kienet aktar effettiva minn kura li fiha norgestimate jew nomegestrol acetate imma anqas effettiva minn kura b'cyproterone acetate.

e. L-effett kontraċettiv

L-effett kontraċettiv ta' CPA/EE (2mg/0.035mg) kien investigat f'bosta studji fil-hin tal-awtorizzazzjoni. L-Indiċi Pearl globali għal CPA/EE (2mg/0.035mg) fi prova klinika kbira kienet ta' 0.12 b'limitu ta' fuq tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% ta' 0.44. Il-kalkoli laħqu r-rekwiżiti ta' preċiżjoni tal-Linja Gwida dwar l-investigazzjoni klinika ta' kontraċettivi sterojdi fin-nisa².

Tabella 1 L-Indiċi Pearl ibbażat fuq dejta mill-prova klinika (Studju 8186, Aydinlik *et al.*, 1990) ta' CPA/EE (2mg/0.035mg)

	Falliment tal-metodu	Total
għadd ta' ċikli	20,746*	21,196
għadd ta' tqaliet	0	2
Indiċi Pearl	0	0.1226647
intervall ta' kunfidenza ta' 95% b'zewġ naħat	0; 0.2311345	0.01485552; 0.4430523

*ikkalkolat bħala l-għadd totali ta' ċikli, n=21,196, nieqes l-għadd ta' ċikli, n=450, li fihom il-medicina ma tteħditx.

² Linja Gwida dwar l-investigazzjoni klinika ta' kontraċettivi sterojdi fin-nisa. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1., (2005)

Barra minn hekk l-effett kontraċettiv ta' CPA/EE (2mg/0.035mg) kien investigat fi studju Ewropew ta' Sorveljanza Attiva (EURAS). It-tqabbil tal-Indiċi Pearl fl-istudju EURAS wera li l-indiċi Pearl ta' CPA/EE (2mg/0.035mg) kien ta' 0.37 (95% CI 0.19-0.65), li huwa komparabbli ma' dak li nkiseb għal kontraċettivi kkombinati approvati (li jistgħu jvarjaw bejn 0.48 u 0.63).

II-konklużjonijiet dwar l-effikaċja

Il-PRAC ikkunsidra d-dejta kumulattiva kollha dwar l-effikaċja u s-sigurtà sottomessa għall-indikazzjonijiet tal-akne u s-seborrea, l-irsutiżmu u l-alopeċja. Innota wkoll id-dejta disponibbli dwar l-effett ta' prodotti mediċinali li fihom CPA/EE (2mg/0.035mg) bħala kontraċettivi ormonali. Il-PRAC huwa tal-opinjoni li l-benefiċċji ta' prodotti mediċinali li fihom CPA/EE (2mg/0.035mg) jkomplu jgħlbu r-riskji fil-kura tal-akne moderata sa severa relatata ma' sensittività għall-androġeni (bi jew mingħajr seborrea) u/jew irsutiżmu, f'nisa ta' età riproduttiva. Għall-kura tal-akne, il-prodotti mediċinali għandhom jintużaw biss wara li terapija topika jew kura sistemika b'antibijotiċi tkun falliet. Għall-kondizzjoni tal-alopeċja fid-dawl tad-dejta limitata ħafna dwar l-effikaċja, il-PRAC ikkonkluda li bilanċ tal-benefiċċju-riskju mhuwiex favorevoli u għalhekk dawn il-prodotti mediċinali ma għandhomx jibqgħu jiġu indikati f'din l-indikazzjoni terapewtika.

II-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Bħala parti mill-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji l-PRAC adotta indikazzjoni aġġornata li tiegħu d-dejta kollha f'kunsiderazzjoni, u tiċċara l-kundizzjonijiet li għalihom dawn il-prodotti huma indikati.

Fid-dawl tar-riskji ta' VTE u ATE l-PRAC ikkunsidra li kien hemm il-ħtieġa li jiġi żgurat li l-informazzjoni rilevanti kollha għall-użu sigur ta' dawn il-prodotti għandha tiġi applikata fost il-prodotti awtorizzati u għalhekk qabel dwar il-kitba għas-sezzjonijiet rilevanti kollha li jittrattaw ir-riskju ta' VTE/ATE.

Il-PRAC approva Komunikazzjoni Diretta lill-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa (DHPC), biex jikkomunika r-riżultat tar-reviżjoni attwali u biex jikkomunika lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa l-indikazzjoni aġġornata u biex jenfasizza r-riskju tal-avvenimenti tromboemboliċi.

Il-PRAC qabel ukoll dwar il-ħtieġa li jiġi ppreżentat pjan għall-ġestjoni tar-riskju peress li dawn il-prodotti mediċinali ma għandhomx fis-seħħ pjan għall-ġestjoni tar-riskju tal-UE.

Barra minn hekk il-PRAC talab biex fis-sottomissjoni tal-pjan għall-ġestjoni tar-riskju jiġi pprovdut protokoll ta' studju, għal studju dwar l-użu tal-mediċina sabiex b'mod aħjar jiġu kkaratterizzati l-prattiki tal-preskrizzjoni għal dawn il-prodotti mediċinali matul użu kliniku tipiku fi gruppi rappreżentattivi ta' min jippreskrivi u biex jiġu vvalutati r-raġunijiet ewlenin għall-preskrizzjoni.

Barra minn hekk il-PRAC talab li l-protokoll ta' PASS għandu jiġi ppreżentat fis-sottomissjoni tal-pjan għall-ġestjoni tar-riskju, biex tiġi evalwata l-effikaċja tal-attivitàjiet għall-minimizzazzjoni tar-riskji.

Fl-aħħar nett il-PRAC talab biex fil-pjan għall-ġestjoni tar-riskju jiġi ppreżentat materjal edukattiv għal min jippreskrivi dwar ir-riskju ta' VTEs u ATEs kif ukoll għall-pazjenti biex ikunu konxji tas-sintomi ta' VTEs u ATEs. Dan kien ukoll wieħed mill-punti ewlenin li l-laqgħa tal-grupp tal-esperti rrakkomandat lill-PRAC.

II-bilanċ tal-benefiċċju-riskju

Il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom cyproterone acetate/ethinylestradiol (2mg/0.035mg) huwa favorevoli peress li l-benefiċċji jkomplu jgħlbu r-riskji fil-kura tal-akne moderata sa severa relatata ma' sensittività għall-androġeni (bi jew mingħajr seborrea) u/jew irsutiżmu, f'nisa ta' età riproduttiva. Għall-kura tal-akne, il-prodotti mediċinali għandhom jintużaw biss wara li terapija topika jew kura sistemika b'antibijotiċi tkun falliet. Barra minn

hekk il-PRAC innota li dawn il-prodotti mediċinali għandhom effetti ta' kontraċettivi ormonali u bħala tali l-użu konkomitanti ma' kontraċettivi ormonali oħra huwa kontraindikati. Barra minn hekk il-PRAC qabel dwar tibdil ieħor lill-informazzjoni dwar il-prodott, attivitajiet addizzjonali ta' farmakovigilanza u miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji biex jiġi ndirizzat ir-riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi. Għall-kundizzjoni tal-alopeċja fid-dawl tad-dejta globali disponibbli dwar is-sigurtà, b'mod partikulari fir-rigward tar-riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi serji, u dejta limitata ħafna dwar l-effikaċja, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju mhuwiex favorevoli u għalhekk dawn il-prodotti mediċinali ma għandhomx jibqgħu jiġu indikati f'din l-indikazzjoni terapewtika.

Il-konklużjoni ġenerali u l-kundizzjonijiet tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq

Il-PRAC, wara li kkunsidra l-kwistjoni kif stabbilita fir-rapport ta' valutazzjoni ta' riferiment meħmuż jirrakkomanda li

- a. id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jissponsorjaw studju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni flimkien mal-valutazzjoni ta' segwitu tar-riżultati ta' dak l-istudju;
- b. id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jimplimentaw miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji;
- c. l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għandhom jiġu varjati.

Il-PRAC ikkunsidra li kien hemm il-ħtieġa ta' Komunikazzjoni Diretta lill-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa (DHPC) biex tikkomunika r-riżultati tar-reviżjoni attwali.

Il-PRAC irrakkomanda wkoll li l-MAH għandu jissottometti pjan shiħ għall-ġestjoni tar-riskju (RMP) fi żmien 3 xhur wara d-deċiżjoni ta' din il-proċedura. Il-protokoll tal-istudju dwar l-użu tal-mediċina sabiex jikkarakterizza b'mod aħjar il-prattiki tal-preskrizzjoni għall-prodotti mediċinali matul użu kliniku tipiku fi gruppi rappreżentattivi ta' min jippreskrivu u biex jiġu evalwati r-raġunijiet ewlenin għall-preskrizzjoni għandu wkoll jiġi ppreżentat bħala parti mill-RMP.

Il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ tar-riskju-benefiċċju ta' prodott(i) mediċinali li fih(om) cyproterone acetate/ethinylestradiol (2mg/0.035mg) fil-kura ta' akne moderata sa severa relatata ma' sensittività għall-androġeni (bi jew mingħajr seborrea) u/jew irsutizmu, f'nisa ta' età riproduttiva jibqa' favorevoli soġġett għar-restrizzjonijiet, twissijiet, tibdil ieħor lill-informazzjoni dwar il-prodott, attivitajiet addizzjonali ta' farmakovigilanza u miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji miftiehma.

Ir-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura taħt l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE, għal prodotti mediċinali li fihom cyproterone acetate/ ethinylestradiol (2mg/0.035mg).
- Il-PRAC irreveda d-dejta kollha disponibbli minn studji kliniċi, studji farmakoepidemjoloġiċi, mil-letteratura pubblika, l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq dwar is-sigurtà ta' prodotti mediċinali li fihom cyproterone acetate/ethinylestradiol (2mg/0.035mg), kif ukoll sottomissjonijiet tal-partijiet interessati b'mod partikulari fir-rigward tar-riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi.
- Il-PRAC ikkonferma r-riskju magħruf ta' tromboemboliżmu ta' prodotti mediċinali li fihom cyproterone acetate/ ethinylestradiol (2mg/0.035mg), u rrakkomanda tikkettar ċar tas-sintomi ta' avvenimenti tromboemboliċi, kif ukoll fatturi tar-riskju għal avvenimenti tromboemboliċi.
- Il-PRAC ikkunsidra wkoll id-dejta kumulattiva kollha dwar l-effikaċja u s-sigurtà sottomessa għall-indikazzjonijiet tal-akne u s-seborrea, l-irsutizmu u l-alopeċja.

- Il-PRAC innota wkoll id-dejta disponibbli dwar l-effett ta' prodotti mediċinali li fihom cyproterone acetate/ ethinylestradiol (2mg/0.035mg) b'ħala kontraċettivi ormonali.
- Il-PRAC huwa tal-opinjoni li l-benefiċċji ta' prodotti mediċinali li fihom cyproterone acetate/ ethinylestradiol (2mg/0.035mg) ikompli jgħallbu r-riskji fil-kura ta' akne moderata sa severa relatata ma' sensittività għall-androġeni (bi jew mingħajr seborrea) u/jew irsutizmu, f'nisa ta' età riproduttiva. Għall-kura tal-akne, il-prodotti mediċinali għandhom jintużaw biss wara li terapija topika jew kura sistemika b'antibijotiċi tkun falliet.
- Il-PRAC ikkunsidra wkoll li fid-dawl tad-dejta attwalment disponibbli dwar is-sigurtà sabiex jinżamm benefiċċju/riskju favorevoli għall-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq prodotti mediċinali li fihom cyproterone acetate/ ethinylestradiol (2mg/0.035mg) għandhom ikunu kontraindikati f'pazjenti bi storja jew predispożizzjoni ereditarja ta' trombożi fil-vini. Barra minn hekk il-PRAC saħħa li dawn il-prodotti ma għandhomx jingħataw b'mod konkomitanti ma' kontraċettivi ormonali oħra. Il-PRAC irrakkomanda wkoll tibdil ulterjuri lill-informazzjoni dwar il-prodott inkluż li l-ħtieġa għat-tkomplija tal-kura għandha tiġi vvalutata perġodikament bl-għarfien li ż-żmien għas-sollev tas-sintomi huwa ta' mill-inqas tliet xhur.
- Il-PRAC ikkonkluda wkoll li kien hemm il-ħtieġa għal miżuri ulterjuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji b'ħal informazzjoni lill-pazjenti u lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa. Kien ikkunsidrat ukoll studju dwar l-użu tal-mediċina sabiex jiġu kkaratterizzati l-prattiċi tal-preskrizzjoni għall-prodotti mediċinali matul użu kliniku tipiku fi gruppi rappreżentattivi ta' dawk li jippreskrivu. Barra minn hekk il-PRAC talab li jsir PASS biex tiġi evalwata l-effikaċja tal-attivitajiet tal-minimizzazzjoni tar-riskji.
- Għall-kundizzjoni tal-alopeċja fid-dawl tad-dejta globali disponibbli dwar is-sigurtà, b'mod partikulari fir-rigward tar-riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi serji, u dejta limitata ħafna dwar l-effikaċja, il-PRAC ikkonkluda skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju mhuwiex favorevoli u għalhekk dawn il-prodotti mediċinali m'għandhomx jibqgħu jiġu indikati f'din l-indikazzjoni terapewtika.

Il-PRAC skont l-Artikolu 107j(3) tad-Direttiva 2001/83/KE, irrakkomanda b'maġġoranza li

- a. id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jisponsorjaw studju flimkien mal-valutazzjoni ta' segwitu tar-riżultati ta' dak l-istudju, kif ukoll studju dwar l-użu tal-mediċina (ara Anness IV – Kundizzjonijiet tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq);
- b. id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jimplimentaw miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji;
- c. l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti mediċinali li fihom cyproterone acetate/ethinylestradiol (2mg/0.035mg) (ara Anness I) għandhom jiġu varjati (skont it-tibdil lill-informazzjoni dwar il-prodott kif stabbilit fl-Anness III).

Il-pożizzjoni tas-CMDh

Is-CMDh wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC datata s-16 ta' Mejju 2013 skont l-Artikolu 107k(1) u (2) tad-Direttiva 2001/83/KE laħaq pożizzjoni dwar il-varjazzjoni lit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom cyproterone acetate/ ethinylestradiol (2mg/0.035mg) li għalihom is-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III u soġġetti għall-kundizzjonijiet stabbiliti fl-Anness IV.