

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață sub rezerva condițiilor

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață sub rezerva condițiilor

CMDh, în urma analizării recomandării PRAC din data de 16 mai 2013 cu privire la medicamentele care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), aprobă recomandarea acestor concluzii științifice după cum urmează:

Rezumat general al evaluării științifice a PRAC pentru medicamentul(ele) care conține (conțin) acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg)

În luna ianuarie 2013, autoritatea franceză de reglementare în domeniul medicamentelor (ANSM) a decis suspendarea medicamentelor care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (CPA/EE) (2 mg/0,035 mg) pe teritoriul Franței în termen de trei luni. ANSM a considerat că riscul de apariție a tromboembolismului venos și arterial (TEV și TEA) este mai mare decât beneficiile utilizării acestor medicamente în tratamentul acneei.

Având în vedere cele de mai sus, la 4 februarie 2013, în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE¹, Franța a solicitat PRAC să evalueze motivele de îngrijorare sus-menționate privind tromboembolismul și impactul acestuia asupra raportului beneficiu-risc în cazul medicamentelor care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) și să-și dea avizul cu privire la măsurile necesare pentru asigurarea siguranței și eficacității utilizării și dacă autorizația de punere pe piață pentru acest produs trebuie menținută, modificată, suspendată sau retrasă.

Acetatul de ciproteronă își exercită efectul antiandrogenic prin blocarea receptorilor androgeni. De asemenea, reduce sinteza androgenilor printr-un efect de răspuns negativ pe axa hipotalamo-hipofizo-ovariană.

Produsul a fost autorizat pentru prima dată în Germania, în anul 1985, după care a urmat restul țărilor din Uniunea Europeană. Formularea indicației medicamentelor care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) variază între statele membre ale Uniunii Europene. În general, medicamentele care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) sunt autorizate pentru tratamentul simptomelor de tip androgenic la femei, cum ar fi formele pronunțate de acnee, seboree și formele ușoare de hirsutism. În unele state membre, medicamentul este autorizat și pentru alopecie androgenică.

Combinția dintre acetatul de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) acționează simultan drept contraceptiv hormonal.

Este cunoscut faptul că medicamentele care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) cresc riscul de evenimente tromboembolice (TE). În luna iulie 2002, Grupul de lucru pentru farmacovigilență (PhVWP) a discutat despre riscurile tromboembolice venoase (TEV) și tromboembolice arteriale (TEA) crescute și a concluzionat că utilizarea medicamentelor care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) trebuie limitată ținând cont de evenimentele tromboembolice. Formularea aprobată de către PhVWP este implementată în întregime doar în 11 state membre.

Evenimentele tromboembolice sunt evenimente adverse care apar, în general, într-o venă a piciorului (tromboză venoasă profundă). Atunci când diagnosticul nu este stabilit și niciun tratament nu este inițiat sau atunci când tromboza nu se manifestă prin niciun simptom evident, cheagul de sânge poate avansa spre plămâni (embolism pulmonar) sau spre creier (embolism cerebral). Diagnosticarea greșită

¹ Raportul francez de evaluare din luna februarie 2013 Justificare pentru declanșarea procedurii în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE privind ciproterona/etinilestradiol (2mg/0,035mg) prezentat de ANSM, Franța

este o posibilitate reală, din moment ce TE prezintă simptome difuze și este un eveniment rar la populația de femei tinere și sănătoase. În general, TEV poate fi fatal la 1-2% dintre cazuri.

Factorii de risc cunoscuți pentru TEV cuprind antecedentele de TEV, sarcina, traumele, intervențiile chirurgicale, imobilizarea (de exemplu, în urma unei intervenții chirurgicale sau a zborurilor de lungă durată), obezitatea și fumatul (adică în toate situațiile unei afecțiuni cu efecte protrombotice). De asemenea, există anumite defecte trombofilice ereditare care cresc acest risc. Prin urmare, în informațiile privind produsul, aferente acestor medicamente, se recomandă verificarea antecedentelor personale și familiale de TEV înainte de a prescrie medicamente care conțin EE [de exemplu, contraceptive orale combinate (COC)].

A fost demonstrat că riscul de TEV este maxim în primul an în care o femeie începe tratamentul cu contraceptive hormonale sau atunci când aceasta reia tratamentul după o perioadă de pauză de cel puțin o lună (Dinger *et al.*, 2007). După un risc inițial mai ridicat (în primul an), riscul scade la un nivel constant mai mic.

Pentru tratamentul acneei, se aplică terapii topice pentru acneea ușoară până la moderată, fără tulburări hiperandrogenice. Acestea cuprind peroxid de benzoil, retinoide, antibiotice, acid salicilic și acid azelaic. Tratamentele alternative pentru acneea moderată până la severă sunt antibioticele administrate pe termen lung (pentru terapie topică sau sistemică), keratoliticele și retinoidele (pentru terapie topică sau sistemică, administrate pe baza riscurilor cunoscute de teratogenitate și sub rezerva respectării unui program de prevenire a sarcinii și prin testarea periodică a funcției hepatice). În plus, mai există și alte tratamente farmacologice alternative în cazul simptomelor androgenice severe (în special hirsutism).

Siguranța clinică

PRAC a evaluat toate datele disponibile din studiile clinice, din studiile farmacoepidemiologice, din literatura de specialitate publicată, din experiența ulterioară punerii pe piață privind siguranța medicamentelor care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), precum și din prezentările părților interesate cu privire la evenimentele tromboembolice.

a. Evenimente tromboembolice

Studii clinice

Pentru a evalua efectele tromboembolice venoase și arteriale din studiile clinice efectuate cu CPA/EE, în prezentul document sunt dezbătute doar studiile clinice care au prezentat evenimente adverse.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) al produsului inițial a sponsorizat 10 studii clinice de fază III, furnizând informații privind siguranța acestor medicamente. Numărul total de paciente expuse în aceste studii se ridică la 2 455.

Cu excepția raportului studiului AI58, nu s-a raportat niciun caz de TEV sau TEA la pacientele din cele 10 studii clinice sponsorizate de DAPP efectuate cu CPA/EE (2mg/0,035mg). În cadrul studiului AI58, o pacientă căreia i s-a administrat CPA/EE a dezvoltat TEV.

DAPP a efectuat o revizuire sistematică a literaturii științifice (data limită: 14 februarie 2013) din rapoartele preliminare ale MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File și BIOSIS cu privire la studiile clinice care se ocupă de bolile cardiovasculare și CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Pe parcursul studiului, în niciunul dintre cele 118 studii clinice identificate, descrise în literatura științifică, nu a fost raportat vreun eveniment cardiovascular/tromboembolic venos sau arterial.

Studii de supraveghere a siguranței ulterioare punerii pe piață

Există două studii ample de supraveghere ulterioare punerii pe piață în desfășurare din care se obțin date incidente din utilizarea medicamentelor care conțin CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Aceste studii (INAS-OC și INAS-SCORE) investighează siguranța medicamentelor contraceptive orale combinate YAZ (3 mg drospirenonă/0,020 mg etinilestradiol) și, respectiv, Qlaira (dienogest/valerat de estradiol, schemă terapeutică de reducere a dozei). Preparatele hormonale care conțin CPA/EE (2 mg/0,035 mg) fac parte din brațele comparatoare din aceste studii. În ambele studii, toate femeile înrolate care au primit prescripții medicale pentru un contraceptiv oral au fost întrebate cu privire la motivul inițial al prescripției medicale (după ce au primit prescripția medicală). Datorită naturii observaționale a acestor două studii care au comparat contraceptive orale combinate, comercializate recent, cu un grup comparator, nu a existat nicio restricție a grupului comparator la combinații hormonale orale specifice. Profesioniștii din domeniul sănătății au înrolat în studii utilizatoare de CPA/EE (2 mg/0,035 mg) datorită faptului că, în numeroase țări europene, CPA/EE (2 mg/0,035 mg) menționează contracepția la femeii care necesită tratament pentru afecțiuni cutanate dependente de androgeni.

INAS-OC

INAS-OC este un studiu de supraveghere activ, prospectiv, non-intervențional, conceput să evalueze riscul de utilizare pe termen scurt și lung a YAZ (3 mg drospirenonă/0,020 mg etinilestradiol), Yasmin (3 mg drospirenonă/0,030 mg etinilestradiol) și a contraceptivelor orale și a CPA/EE (2 mg/0,035 mg), efectuat în 6 țări europene și în Statele Unite ale Americii. Rezultatele primare de interes sunt evenimentele cardiovasculare, în special incidența TEV și TEA, din perioada de utilizare a contracepției orale. Un număr total de 1 672 de utilizatoare ale preparatelor care conțin CPA/EE (2 mg/0,035 mg) au fost înrolate în studiu, reprezentând 7,5% din populația totală luată în studiu.

În acest studiu, circa 60% dintre femeile cărora li s-a prescris un preparat care conține CPA/EE au raportat în chestionarul inițial în mod special că prescripția lor medicală pentru CPA/EE (2 mg/0,035 mg) se datora acneei și/sau sindromului ovarelor polichistice (SOPC). Aceasta este în pofida faptului că, prin criteriile de înrolare în studiu, au fost selectate în mare majoritate paciente la care contracepția ar fi fost motivul inițial al consultației. Faptul că femeile au amintit legătura cu acneea/SOPC arată că necesitatea fiecărei femei în parte de a-și trata afecțiunea de piele/hiperandrogenismul a fost discutată în mod specific în timpul vizitei și a determinat eliberarea prescripției medicale pentru CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

INAS-SCORE

INAS-SCORE a fost inițiat după lansarea Qlaira (dienogest/valerat de estradiol, schemă terapeutică de reducere a dozei) în Europa (septembrie 2009) și în SUA (octombrie 2010) și este un studiu de siguranță prospectiv non-intervențional, ulterior autorizării, efectuat în Austria, Franța, Germania, Italia, Polonia, Suedia, Regatul Unit și în SUA. Studiul (aflat în desfășurare în prezent) urmărește să evalueze riscurile utilizării Qlaira (dienogest/valerat de estradiol, schemă terapeutică de reducere a dozei) și a contraceptivelor orale și inclusiv a CPA/EE (2 mg/0,035 mg), pe termen scurt și pe termen lung.

Un total de 1 094 de utilizatoare ale preparatelor care conțin CPA au fost înrolate în studiu, reprezentând 5,5% din populația totală din studiu, pe baza celui de-al 6-lea Raport intermediar al acestui studiu în desfășurare.

În cadrul acestui studiu, aproape 67% dintre femeile cărora li s-au prescris preparate care conțin CPA și-au amintit în urma discuției cu profesioniștii lor din domeniul sănătății că prescripția lor medicală individuală a fost eliberată pentru tratarea acneei și/sau SOPC, indicând că afecțiunea de piele a fost discutată în timpul consilierii și a fost menționată ca fiind principalul motiv în prescrierea CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

DAPP a comentat că datele din aceste două studii arată că, chiar și în situația în care motivul principal al consultației este aproape sigur contracepția, 63% dintre prescripțiile medicale eliberate pentru CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ar putea fi considerate chiar de paciente că ar avea legătură cu acneea și/sau cu alte afecțiuni hiperandrogenice. Pentru a stabili acest procentaj real, ar fi necesară o discuție directă cu medicul prescriptor. Niciun studiu nu a colectat astfel de date și, prin urmare, această limitare a conceptului studiului trebuie avută în vedere în momentul interpretării datelor.

Studii de tip cohortă

DAPP a furnizat o prezentare generală din 6 studii de tip cohortă (dintre care 2 având analize interne suplimentare de tip caz-control) și 7 studii de tip caz-control care au evaluat riscul TEV asociat cu CPA/EE și un studiu de tip cohortă care a evaluat riscul TEA asociat cu CPA/EE. În aceste studii, riscul TEV printre utilizatoarele de CPA/EE a fost comparat cu riscul TEV la femeile care nu au utilizat CPA/EE, precum și alte tipuri diverse de contraceptive orale combinate (COC). Nu sunt prezentate date comparative de siguranță față de produsele care sunt înregistrate pentru tratamentul acneei/hirsutismului/SOPC.

Niciunul dintre studii nu prezintă informații privind frecvența mortalității provocate de TEV printre utilizatoarele de CPA/EE, cu excepția studiului Seaman 2003, în care se precizează că niciunul dintre cele 179 de evenimente TEV, inclusiv dintre cele 23 de evenimente observate la utilizatoarele de CPA/EE (2 mg/0,035 mg), nu a dus la deces.

Mai multe studii observaționale au evaluat riscul TEV asociat cu utilizarea CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Studiile demonstrează o variabilitate considerabilă a riscului relativ la utilizatoare, comparativ cu riscul la femeile care nu au utilizat CPA/EE sau alte COC, și o variabilitate absolută pentru TEV. Studiile efectuate inițial au raportat că riscul de TEV (idiopatic) la utilizatoarele de CPA/EE este mai mare comparativ cu riscul de TEV la utilizatoarele de COC care conțin levonorgestrel sau, respectiv, un COC convențional cu niveluri reduse de estrogen ($<50 \mu\text{g}$) (Vasilakis-Scaramozza & Jick 2001, Seaman *et al.* 2003). Studiile ulterioare (Lidegaard *et al.* 2003, Seaman *et al.* 2004), ultimul luând în discuție aspectul confundării, au concluzionat că riscul absolut de TEV printre femeile cărora li s-a administrat CPA/EE nu este semnificativ mai mare decât riscul la femeile care au luat COC. Studiile mai recente care au evaluat riscul TEV la utilizatoarele de diverse COC și CPA/EE (inclusiv Lidegaard 2009, Hylckama 2009) au avut deficiențe metodologice majore (lipsa datelor privind femeile care făceau confuzii), care au ridicat semne de întrebare în ceea ce privește valabilitatea concluziilor lor. În plus, schemele de administrare a CPA/EE și COC ca medicamente contraceptive orale pot să difere semnificativ.

Întreruperea și reluarea tratamentului pot fi mai frecvente în cazul administrării CPA/EE (2 mg/0,035 mg), care se indică în tratamentul bolilor care depind de androgenicitate, cum ar fi acneea, și pentru care eticheta produsului sugerează că medicația poate fi întreruptă după ameliorarea simptomelor și poate fi reluată în cazul recurenței simptomelor. Așa cum au demonstrat datele recente, reluarea sau înlocuirea utilizării CPC după întrerupere este asociată cu un risc crescut. În general, nu există nicio dovadă clară a unui risc de TEV mai ridicat asociat cu CPA/EE (2 mg/0,035 mg) în comparație cu COC, inclusiv cu medicamentele care conțin levonorgestrel.

Studiile epidemiologice au sugerat o asociere între utilizarea COC, în general, și un risc crescut de boli trombotice și tromboembolice arteriale, precum infarctul miocardic, și de accidente cerebrovasculare. Aceste evenimente apar rar. Evenimentele tromboembolice arteriale pot pune viața în pericol sau pot duce la deces. Există doar date limitate privind bolile trombotice și tromboembolice arteriale asociate cu CPA/EE (2 mg/0,035 mg) sau numai cu acetatul de ciproteronă. În cadrul unui studiu recent (Lidegaard, 2012), analizele comparative ale riscurilor relative de accident vascular trombotic și infarct miocardic efectuate între diverșii progesteroni, inclusiv levonorgestrel, și riscurile în lipsa administrării tratamentului, prezintă rezultate similare și nu indică diferențe între diverșii progesteroni. În plus, în

ceea ce privește administrarea CPA/EE (2 mg/0,035 mg) față de neutilizarea tratamentului, nici nu se atinge semnificația statistică.

Raportarea ulterioară punerii pe piață

Evenimentele tromboembolice sunt cunoscute, constând în reacții adverse rare la medicament asociate cu utilizarea preparatelor care conțin estrogen-progesteron, inclusiv CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

DAPP al medicamentului inițial a prezentat informații privind evenimentele tromboembolice asociate cu CPA/EE în Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS). De la ultimul RPAS (perioada raportării: 01 iunie 2011-31 mai 2012, data de încheiere a primirii informațiilor: 31 mai 2012), frecvența de raportare a tuturor evenimentelor trombotice/tromboembolice (arteriale, venoase și nespecificate) primită în timpul perioadei de raportare a fost de 1,3 la 100 000 de femei-ani. Comparativ cu o frecvență de raportare corespunzătoare aflată în intervalul situat între 0,8 și 1,5 la 100 000 de femei-ani, din timpul celor șase perioade ale RPAS, nu există dovezi ale unei frecvențe generale crescute de raportare a evenimentelor trombotice/tromboembolice. Conform datelor raportate în studiile epidemiologice, frecvența de raportare este mai mică decât incidența TEV.

Pe perioada dintre lansarea CPA/EE (2 mg/0,035 mg) la nivel mondial și până la 30 ianuarie 2013, DAPP a primit din surse de la nivel mondial 968 de cazuri [grave (93%) și minore (7%), confirmate medical (85%) și neconfirmate medical (15%)], în care au fost raportate evenimente trombotice/tromboembolice, indiferent de natura acestora (arterială, venoasă și nespecificată), care au apărut la paciente. Unul dintre aceste 968 de cazuri a fost raportat din studiul clinic ME94162/A158. Aceste 968 de cazuri cuprind 7% din numărul total de raportări ale reacțiilor adverse la medicament primite cumulativ până la 30 ianuarie 2013 (n = 13 875 în total).

Medicamentul cu CPA/EE (2 mg/0,035 mg) a fost prescris conform indicației (adică simptome androgenice) în 40% dintre cazuri, iar în 31% dintre cazuri acesta a fost prescris în afara indicației (ca medicament contraceptiv sau în tratamentul ciclului menstrual neregulat). În 30% dintre cazuri, indicația prescripției medicale a fost necunoscută.

Frecvența totală de raportare spontană la nivel global pentru toate cazurile în care a fost raportat orice eveniment trombotic/tromboembolic este de 1,3 la 100 000 femei-ani. Estimarea se bazează pe expunerea globală calculată a pacientelor la 75 417 345 de femei-ani și pe 968 de raportări ale TE primite la nivel mondial.

Vârsta a fost raportată la 877 dintre 968 (90,6%) de paciente. În momentul apariției evenimentului advers, pacientele aveau vârste cuprinse între 13 și 63 de ani (media de 27 de ani, valoarea mediană de 25 de ani). 88 de raportări ale reacțiilor adverse la medicament (9,1%) au menționat paciente cu vârste sub 18 ani, 639 de paciente (66%) au avut vârste între 18 și 35 de ani și 150 de raportări (15,5%) au menționat paciente cu vârste de peste 35 de ani. În cazul a 91 de paciente (9,4%), vârsta nu a fost raportată.

Pentru 258 (26,7%) din 968 de paciente, au fost raportate greutatea și înălțimea. Indicele masei corporale (IMC) la aceste paciente a fost între 15 și 54 (media de 24, valoarea mediană de 23), în timp ce un IMC de peste 30 kg/m² a fost documentat în 33 (3,4%) dintre aceste raportări.

Majoritatea raportărilor au provenit de la paciente cu vârste între 18 și 35 de ani (66%). Acest fapt nu indică o incidență mai mare la această grupă de vârstă, ci doar o frecvență mai mare de raportare înregistrată la această grupă de vârstă, deoarece expunerea pacientelor nu a fost efectuată pe categorii de vârstă.

Medicații concomitente

În 879 (90,8%) din 968 de cazuri de TE, CPA/EE (2 mg/0,035 mg) a fost unicul medicament suspectat. CPA/EE (2 mg/0,035 mg) se utilizează frecvent în asociere cu ciproteronă 10 mg (CPA 10 mg) în doze zilnice diferite pentru creșterea efectelor antiandrogenice. Prin urmare, cazurile de raportare a reacțiilor adverse de TE primite din surse la nivel mondial cuprind și cazuri care au apărut în asociere cu CPA/EE (2 mg/0,035 mg) în combinație cu CPA 10 mg [n = 48 (5%) cazuri în total]. Tratamentul asociat cu CPA/EE și CPA 10 mg are un profil de siguranță diferit, așa cum reiese din etichetarea CPA 10 mg.

Mai mult, utilizarea concomitentă a unui alt contraceptiv hormonal, fiind raportat ca medicament suplimentar suspectat, a fost documentată în 21 (2,2%) dintre cazurile de TE preluate; 20 de paciente au primit concomitent diverse medicamente COC și un caz a raportat utilizarea concomitentă a unui dispozitiv intrauterin contraceptiv (sistem intrauterin cu eliberare de levonorgestrel).

În plus, medicamentele concomitente suspectate, cum ar fi citalopram, talidomidă, olanzapină, agenți antineoplazici, natalizumab, metilprednisolon succinat de sodiu, antibiotice sau izotretinoină, au fost raportate la 20 de pacienți (2,1%).

Cazuri non-letale

892 (92,1%) dintre 968 cazuri au raportat TE non-letale în asociere cu utilizarea CPA/EE (2 mg/0,035 mg), dintre care 760 au fost confirmate medical. Aceasta se traduce printr-o frecvență de raportare spontană globală de 1,2 raportări de TE non-letale la 100 000 femei-ani cu CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Cazuri letale

În total, 76 (7,9%) din 968 de raportări ale reacțiilor adverse la medicament care au inclus evenimente TE au raportat decese; 66 au fost confirmate medical și 10 nu au fost confirmate medical în rapoartele consumatorilor.

Aceasta se traduce printr-o frecvență de raportare spontană globală de 0,10 raportări letale pentru TE la 100 000 de femei-ani cu administrarea CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Dintre aceste 76 de raportări, 67 de cazuri (88,2%) au raportat embolism pulmonar asociat sau nu cu tromboză venoasă profundă (TVP) sau cu tromboză nespecificată, 8 raportări (10,5%) au descris evenimente cerebrale și 1 caz (1,3%) a raportat evenimente de dispnee, coagulare intravasculară diseminată și tulburări circulatorii în contextul insuficienței multiorganice, insuficiență hepatică acută, coma hepatică, depresia măduvei osoase, sepsis fungic, pneumonie și histiocitoză datorată hematofagilor la o pacientă cu probleme de abuz de alcool, leucemie mieloidă acută, polichimioterapie și tratament cu antibiotice. Nu au fost cazuri de raportare a TEA în asociere cu vreun deced.

Evenimente tromboembolice arteriale

Un număr total de 52 (5,4%) din 968 de cazuri preluate au raportat unul sau mai multe incidente de TEA în asociere cu utilizarea CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Aceasta se traduce printr-o frecvență de raportare de 0,07 de raportări ale reacțiilor adverse la medicament la 100 000 de femei-ani cu administrarea CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Această estimare se bazează pe expunerea calculată a pacientelor la 75 417 345 de femei-ani și pe 52 de raportări ale evenimentelor embolice și trombotice arteriale la nivel mondial.

Nu au fost cazuri de raportare a TEA în asociere cu vreun deced.

Evenimente tromboembolice venoase

Un număr total de 789 (81,5%) din 968 de cazuri preluate au raportat unul sau mai multe TEV în asociere cu utilizarea CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Aceasta se traduce printr-o frecvență de raportare de 1,05 raportări ale reacțiilor adverse la medicament la 100 000 de femei-ani cu administrarea CPE/EE (2 mg/0,035 mg). Estimarea se bazează pe expunerea calculată a pacientelor la 75 417 345 de femei-ani și pe 789 de raportări ale evenimentelor embolice și trombotice venoase la nivel mondial.

Informații primite după data limită 30 ianuarie 2013

Ca urmare a atragerii atenției presei după inițierea procedurii de sesizare, au fost prezentate reciproc o serie de raportări. Un număr total de 175 de cazuri [toate fiind grave, confirmate medical (38,3%, n=67 în total) și neconfirmate medical (61,7%, n=108 în total)], în care au fost raportate evenimente trombotice/tromboembolice (TE), indiferent de natura acestora (arterială, venoasă sau nespecificată), care au apărut la paciente în asociere cu CPA/EE (2 mg/0,035 mg), au fost primite de DAPP din surse de la nivel mondial, în plus, pe lângă cele 968 de cazuri de TE prezentate în analiza principală. Dintre aceste 175 de cazuri, 15 au raportat decese (4 fiind confirmate medical și 11 neconfirmate medical în rapoartele consumatorilor).

Numărul total actualizat de cazuri de până la 6 martie 2013 însumează 1143 raportări ale TE.

Frecvența totală de raportare spontană la nivel global pentru toate cazurile în care a fost raportat orice eveniment TE la data de încheiere a primirii informațiilor, 06 martie 2013, este estimată la 1,5 la 100 000 femei-ani, 1,4 raportări de TE non-letale la 100 000 femei-ani și 0,1 raportări de TE letale la 100 000 femei-ani, în asociere cu CPA/EE (în total, 91 de cazuri letale (8%) din 1143 cazuri).

În concluzie, evenimentele tromboembolice sunt reacții adverse la medicament cunoscute, asociate cu utilizarea preparatelor care conțin estrogen-progesteron. Un risc crescut de evenimente trombotice/tromboembolice (care pot fi fatale la 1-2% dintre cazuri) este prezentat în lista din fișa companiei cu date de bază (CCDS) pentru CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

În plus, PRAC a recomandat introducerea informațiilor în secțiunea privind tulburările circulatorii la înlocuirea sau la reluarea tratamentului. Mai exact, riscul crescut de TEV este maxim în primul an în care o femeie începe tratamentul cu CPA/EE (2 mg/0,035 mg) sau atunci când reia sau înlocuiește tratamentul după un interval de cel puțin o lună de când nu a mai luat medicamentul.

b. Utilizarea în afara indicației principale

Utilizarea în afara indicației principale a fost definită în conformitate cu indicațiile terapeutice pentru CPA/EE (2 mg/0,035 mg), deoarece declarațiile prezentate în indicațiile din RCP-uri (Rezumatele caracteristicilor produsului) diferă de la o țară la alta în funcție de răspunsurile naționale ale autorităților competente în domeniul sănătății la evaluarea produsului efectuată în anul 2002 de Grupul de lucru pentru farmacovigilență (PhVWP) al EMA.

În principal, utilizarea în afara indicației principale echivalează cu prescrierea CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ca medicament contraceptiv la paciente la care nu este necesar tratamentul acneei. Au fost consultate mai multe baze de date.

Datele de prescriere de la IMS au o valoare limitată pentru că nu cuprind o categorie de „contracepție în absența acneei”. În plus, datele nu furnizează în mod sistematic informații privind antecedentele medicale ale pacientelor (de exemplu, acnee sau simptome hiperandrogene în antecedente) sau observații clinice, întrucât medicii au tendința de a completa informații minim obligatorii pentru IMS.

Aceste informații care lipsesc ar fi esențiale pentru a evalua motivele reale ale medicilor prescriptori de alegere a unui produs în detrimentul altuia.

Datele de promovare de la Cegedim indică un procentaj de utilizare de 32% numai în scop contraceptiv, în timp ce datele profilului longitudinal indică un procentaj de utilizare de 3,4% numai pentru contracepție; datele de la grupul de experți din cadrul Pharmedica, Germania, prezintă 53% pentru utilizare în scop contraceptiv, dintre care 75% din motivul administrării este tratamentul acneei și 25% din alte motive.

Trebuie remarcat că sindromul ovarelor polichistice (SOPC) menționat de profesioniștii din domeniul sănătății ca indicație reflectă utilizarea CPA/EE pentru tratamentul simptomelor de tip androgenic manifestate de SOPC, cum este acneea sau hirsutismul.

Datele interne de prescriere ale IMS, Franța (ANSM - evaluarea raportului beneficiu/risc, 5 februarie 2013) sugerează faptul că medicamentele care conțin CPA/EE (2 mg/0,035 mg) sunt prescrise în scop contraceptiv.

Aceasta este situația a 54% dintre 60% de prescripții medicale scrise de medici generalişti (adică 32,4% dintre toate prescripțiile medicale) și a 75% dintre 36% de prescripții medicale scrise de medici ginecologi (27,8% dintre toate prescripțiile medicale), ceea ce sugerează că aproximativ 60% din toate prescripțiile medicale pentru CPA/EE (2 mg/0,035 mg) din Franța sunt legate de contracepție și, prin urmare, s-ar considera că utilizarea lor este în afara indicației principale, dacă se ține cont doar de indicația pentru tratamentul acneei în Franța.

Două studii ample de supraveghere ulterioare punerii pe piață aflate în desfășurare (INAS-OC și INAS-SCORE) furnizează date incidente privind utilizarea CPA/EE. Aceste studii investighează siguranța medicamentelor contraceptive orale combinate YAZ (3 mg drospirenonă/0,020 mg etinilestradiol) și, respectiv, Qlaira (dienogest/valerat de estradiol, schemă terapeutică de reducere a dozei). Preparatele hormonale care conțin CPA/EE au făcut parte din brațele comparatoare analizate în aceste studii.

Aceste studii furnizează unele informații privind utilizarea CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ca medicament contraceptiv.

În cadrul studiului INAS-OC, o utilizare de 28,1% este în scopul contracepției, dintr-un număr total de 1 672 de utilizatoare înrolate în studiu, care au luat preparate ce conțin CPA, reprezentând 7,5% din populația totală evaluată în studiu. În acest studiu, aproximativ 60% dintre femeile cărora li s-a prescris în mod special un preparat care conține CPA au raportat în chestionarul inițial că prescripția medicală pe care au primit-o pentru CPA/EE (2 mg/0,035 mg) s-a datorat acneei și/sau SOPC.

În studiul INAS-SCORE, o utilizare de 20,2% este în scopul contracepției, dintr-un număr total de 1 094 de utilizatoare ale preparatelor care conțin CPA, ceea ce reprezintă 5,5% din populația totală evaluată în studiu.

Datele obținute din aceste două studii indică faptul că, chiar și atunci când motivul principal al consultației este aproape sigur contracepția, 63% dintre prescripțiile medicale eliberate pentru CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ar putea fi legate de tratarea acneei și/sau a altor afecțiuni de hiperandrogenitate chiar de către paciente.

Este clar că în indicațiile actuale aprobate pe teritoriul Uniunii Europene se evidențiază utilizarea în afara indicației principale. În conformitate cu datele IMS din anul 2012 provenite din 16 țări, procentul prescrierilor CPA/EE (2 mg/0,035 mg) pentru tratamentul acneei variază de la 0 la 54%, cu o medie de 9%. PRAC a analizat toate datele de mai sus privind medicamentele care conțin CPA/EE (2 mg/0,035 mg) și a recomandat efectuarea clarificărilor în indicația produselor.

Concluzii privind siguranța

În concluzie, PRAC a evaluat toate datele de siguranță disponibile în prezent cu privire la medicamentele care conțin CPA/EE (2 mg/0,035 mg) și a recomandat contraindicarea acestor produse la pacientele cu tromboză venoasă în antecedente sau cu predispoziție ereditară la tromboză venoasă. În plus, PRAC a pus accent pe ideea că aceste produse nu trebuie administrate concomitent cu alte contraceptive hormonale și, de asemenea, că trebuie să se evalueze periodic necesitatea de a continua tratamentul, știind că perioada de timp până la ameliorarea simptomelor este de cel puțin trei luni.

Eficacitate clinică

Medicamentele care conțin CPA/EE (2 mg/0,035 mg) au efecte antiandrogene. Efectele asupra hirsutismului și seboarei au fost studiate în principal în contextul tratamentului acneei și/sau al sindromului ovarian polichistic (SOPC).

La femeile cu afecțiuni ale pielii sensibile la androgeni, eficacitatea tratamentului acneei moderate și severe, însoțită sau nu de seboare și/sau hirsutism, este demonstrată în peste 30 de studii clinice, sponsorizate sau nesponsorizate, inclusiv studii comparative, studii necontrolate și studii pilot. Perioada de timp până la ameliorarea simptomelor este de cel puțin trei luni și efectele sunt mai pronunțate în cazul unui tratament cu durată mai mare.

a. Tratamentul hirsutismului

Numai pentru tratamentul hirsutismului (în special la pacientele cu SOPC), 13 studii au demonstrat eficacitatea față de alte tratamente. Un studiu publicat recent care a comparat CPA/EE (2 mg/0,035 mg) cu drospirenona/EE și cu desogestrel/EE a arătat că, după o perioadă de 6 luni, aceste medicamente au fost la fel de eficiente, însă după 12 luni, CPA/EE (2 mg/0,035 mg) a demonstrat că are cel mai puternic efect antiandrogenic, urmat de drospirenona/EE, desogestrel/EE având cel mai slab efect antiandrogenic. Acest fapt este de așteptat, având în vedere diferențele dintre proprietățile antiandrogenice ale ciproteronei, drospirenonei și desogestrelului. Ciproterona are activitatea androgenică cea mai puternică.

În evaluarea Cochrane cu privire la tratamentul hirsutismului, s-au calificat pentru includere nouă studii. Un singur studiu a evaluat eficacitatea CPA/EE (2 mg/0,035 mg) față de placebo. În studiul respectiv, s-a observat o ameliorare subiectivă semnificativă a hirsutismului, însă, cu toate acestea, nu a fost efectuată nicio evaluare obiectivă.

În comparație cu alte opțiuni de tratament medical, nu a fost detectată nicio diferență în ceea ce privește hirsutismul din punct de vedere clinic atunci când CPA/EE (2 mg/0,035 mg) a fost comparat cu alte medicamente (spironolactonă, finasterid, analogi GnRH, ketoconazol). Singura diferență observată în rezultatele clinice a fost un scor Ferriman Gallway (FG) îmbunătățit semnificativ la 12 luni, când acetatul de ciproteronă a fost comparat cu flutamidă.

b. Seboare

Seboarea a fost evaluată în principal în contextul tratamentului acneei. Efectul CPA/EE (2 mg/0,035 mg) asupra simptomelor manifestate de afecțiunile seboreice, cum sunt pielea și părul cu aspect uleios, apare după 3-4 cicluri de tratament, iar rezultatele sunt mai evidente la tratamentul de durată mai mare. Ca și în cazul tratamentului acneei, procentele de ameliorare variază de la un studiu la altul și depind de metodele aplicate pentru evaluarea efectelor.

c. Alopecie androgenică

Datele privind eficacitatea CPA/EE în tratamentul alopeciei androgenice, cu excepția mecanismului de acțiune, sunt limitate la un studiu restrâns (DeCecco L *et al.*, 1987), în care au fost observate unele efecte benefice limitate.

d. Acnee fără caracteristici androgenice

În ceea ce privește acneea fără caracteristici androgenice, un studiu a comparat CPA/EE cu antibioticul sistemic tetraciclină și a demonstrat o eficacitate similară (Greenwood R, *et al.*, 1985). De asemenea, două studii (A18566, 2004, Palombo-Kinne E. *et al.*, 2009) care au comparat CPA/EE (2 mg/0,035 mg) cu un contraceptiv oral combinat care conține dienogest și cu un contraceptiv oral combinat care conține norgestimat, au demonstrat o eficacitate similară.

În două studii, CPA/EE (2 mg/0,035 mg) a fost comparat cu levonorgestrel/EE (LNG/EE). Rezultatele au indicat că, după 6 luni de tratament, eficacitatea CPA/EE (2 mg/0,035 mg) a fost superioară și mai mare din punct de vedere statistic decât LNG/EE.

Evaluarea recentă Cochrane (Arowojolu, AO. *et al.*, 2012), în care a fost evaluată eficacitatea contraceptivelor orale combinate în tratamentul acneei, a raportat că, în privința diferențelor de eficacitate comparativă a contraceptivelor, datele au fost prea limitate pentru a se putea realiza o comparație concludentă. Cu toate acestea, pe baza celor mai bune dovezi disponibile, autorii au concluzionat următoarele: tratamentul cu acetat de ciproteronă a ameliorat cu mai mult succes acneea decât tratamentul cu levonorgestrel; tratamentul cu acetat de ciproteronă a dus la rezultate mai bune în traterea acneei decât cel cu desogestrel, însă studiile au produs rezultate contradictorii; și, în sfârșit, se pare că tratamentul pe bază de drospirenolone a fost mai eficace decât tratamentul cu norgestimat sau cu acetat de nomegestrol, dar mai puțin eficace decât tratamentul cu acetat de ciproteronă.

e. Efectul contraceptiv

În momentul autorizării, efectul contraceptiv al CPA/EE (2 mg/0,035 mg) a fost investigat în mai multe studii. Indicele Pearl general pentru CPA/EE (2 mg/0,035 mg) determinat în cadrul unui studiu clinic de mare amploare a fost de 0,12, cu o limită superioară a intervalului de încredere de 95% de 0,44. Rezultatele calculelor au îndeplinit cerințele pentru precizie specificate în „Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women”².

Tabel 1 Indicele Pearl pe baza datelor obținute din studiul clinic (Studiul 8186, Aydinlik *et al.*, 1990) pentru CPA/EE (2 mg/0,035 mg)

	Eșecul metodei	Total
numărul de cicluri	20 746*	21 196
numărul de sarcini	0	2
indicele Pearl	0	0,1226647
interval de încredere 95% bilateral	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

*calculat prin numărul total de cicluri, n=21 196, minus numărul de cicluri, n=450, reprezentând cazurile în care medicația a fost omisă.

În plus, efectul contraceptiv al CPA/EE (2 mg/0,035 mg) a fost investigat în cadrul unui studiu de Supraveghere Europeană Activă (European Active Surveillance) (EURAS). Comparația indicilor Pearl din

² Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women. (Orientări privind investigarea la femei a contraceptivelor care conțin steroizi.) EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1., (2005)

studiul EURAS a demonstrat că indicele Pearl pentru CPA/EE (2 mg/0,035 mg) este de 0,34 (Î95% 0,19-0,65), care este comparabil cu indicele obținut pentru contraceptivele combinate aprobate (care variază între 0,48 și 0,63).

Concluzii privind eficacitatea

PRAC a evaluat toate datele cumulate privind eficacitatea și siguranța, care au fost prezentate pentru indicațiile în tratamentul acneei și seboreei, al hirsutismului și alopeciei. De asemenea, a analizat datele disponibile legate de efectul contraceptiv hormonal al medicamentelor care conțin CPA/EE (2 mg/0,035 mg). PRAC consideră că beneficiile medicamentelor care conțin CPA/EE (2 mg/0,035 mg) sunt în continuare mai mari decât riscurile asociate în tratamentul acneei moderate până la severe cu sensibilitate la androgeni (cu sau fără seboree) și/sau hirsutism, la femeile de vârstă fertilă. Pentru tratamentul acneei, medicamentele trebuie utilizate doar în urma insuccesului unui tratament topic sau al tratamentelor cu antibiotice sistemice. Dat fiind faptul că există date foarte limitate privind eficacitatea tratamentului pentru alopecie, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc nu este favorabil și, prin urmare, aceste medicamente nu trebuie să mai fie menționate la această indicație terapeutică.

Măsuri de reducere la minimum a riscurilor

Ca parte integrantă a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor, PRAC a adoptat o indicație actualizată ținând cont de toate datele și clarificând condițiile în care aceste produse sunt indicate.

Având în vedere riscurile de TEV și TEA, PRAC a considerat că este necesar să se asigure că toate informațiile relevante pentru utilizarea acestor produse în condiții de siguranță trebuie aplicate la produsele autorizate și, prin urmare, a aprobat formularea acestor informații pentru toate secțiunile în care este descris riscul de TEV/TEA.

PRAC a aprobat o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC), pentru a transmite rezultatul acestei evaluări și pentru a comunica profesioniștilor din domeniul sănătății indicațiile actualizate, precum și pentru a evidenția riscul de apariție a evenimentelor tromboembolice.

De asemenea, PRAC a fost de acord că este necesară prezentarea unui plan de management al riscurilor, deoarece pentru aceste medicamente nu s-a instituit un plan UE de management al riscurilor.

În plus, PRAC a solicitat furnizarea unui protocol al unui studiu privind utilizarea unui medicament în cadrul acțiunii de depunere a planului de management al riscurilor, pentru a caracteriza mai bine practicile de prescriere a acestor medicamente în perioada de utilizare clinică tipică în grupurile reprezentative ale medicilor prescriptori și pentru a evalua motivele principale ale prescrierii.

Mai mult, PRAC a solicitat prezentarea protocolului pentru un studiu de siguranță ulterior autorizării (PASS) în cadrul acțiunii de depunere a planului de management al riscurilor, pentru a evalua eficacitatea activităților de reducere la minimum a riscurilor.

În sfârșit, PRAC a solicitat depunerea materialelor educaționale pentru medicii prescriptori cu privire la riscul de apariție a TEV și TEA, precum și pentru pacienți, în scopul conștientizării simptomelor asociate cu TEV și TEA, în cadrul acțiunii de depunere a planului de management al riscurilor. Acesta a fost, de asemenea, unul dintre punctele principale recomandate către PRAC la reuniunea grupului de experți.

Raportul beneficiu-risc

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) este favorabil, deoarece beneficiile continuă să fie mai mari decât riscurile asociate în tratamentul acneei moderate până la severe cu sensibilitate la androgeni (cu sau fără seboree) și/sau hirsutism, la femeile de vârstă fertilă. Pentru tratamentul acneei, medicamentele trebuie utilizate doar în urma insuccesului unui tratament topic sau al tratamentelor cu antibiotice sistemice. În plus, PRAC a observat că aceste medicamente prezintă efecte contraceptive hormonale și, prin urmare, utilizarea concomitentă cu un alt contraceptiv hormonal este contraindicată. Mai mult, PRAC fost de acord cu alte modificări aduse în informațiile privind produsul, în activitățile suplimentare de farmacovigilență și în măsurile de reducere la minimum a riscurilor pentru a preveni riscurile de apariție a evenimentelor tromboembolice. În ceea ce privește alopecia, având în vedere ansamblul de date generale de siguranță, în special cele privind riscul de apariție a evenimentelor tromboembolice grave, și datele foarte limitate de eficacitate, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc nu este favorabil și, prin urmare, aceste medicamente nu mai trebuie menționate la această indicație terapeutică.

Concluzie generală și condiții pentru autorizațiile de punere pe piață

După ce a analizat problema astfel cum este prezentată în raportul de evaluare al sesizării anexat, PRAC recomandă ca:

- a. deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să sponsorizeze un studiu de siguranță ulterior autorizării, împreună cu evaluarea de urmărire a rezultatelor din studiul respectiv;
- b. deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să implementeze măsuri de reducere la minimum a riscurilor;
- c. autorizațiile de punere pe piață să fie modificate.

PRAC a considerat că era necesară o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC), pentru a transmite rezultatul acestei evaluări.

De asemenea, PRAC a recomandat ca DAPP să depună un plan complet de management al riscurilor (PMR) în termen de 3 luni de la decizia privind această procedură. De asemenea, ca parte a PMR trebuie depus protocolul unui studiu privind utilizarea unui medicament, pentru a caracteriza mai bine practicile de prescriere a medicamentelor în perioada de utilizare clinică tipică în grupurile reprezentative ale medicilor prescriptori și pentru a evalua motivele principale ale prescrierii.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) în tratamentul acneei moderate până la severe cu sensibilitate la androgeni (cu sau fără seboree) și/sau hirsutism, la femeile de vârstă fertilă, se menține favorabil, sub rezerva restricțiilor, atenționărilor, a altor modificări aduse în informațiile privind produsul, a activităților suplimentare de farmacovigilență și a măsurilor suplimentare aprobate de reducere la minimum a riscurilor.

Motive pentru recomandările PRAC

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE, pentru medicamentele care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg).

- PRAC a evaluat toate datele disponibile din studiile clinice, din studiile farmacoepidemiologice, din literatura de specialitate, din experiența ulterioară punerii pe piață privind siguranța medicamentelor care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), precum și din prezentările părților interesate, în special în ceea ce privește riscul de apariție a evenimentelor tromboembolice.
- PRAC a confirmat riscurile cunoscute de tromboembolism în cazul administrării medicamentelor care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) și a recomandat etichetarea clară a simptomelor de evenimente tromboembolice, precum și factorii de risc pentru evenimentele tromboembolice.
- PRAC a examinat, de asemenea, toate datele cumulate de eficacitate și siguranță prezentate pentru indicațiile în tratamentul acneei și seboreei, hirsutismului și alopeciei.
- PRAC a luat notă, de asemenea, de datele disponibile privind efectul contraceptiv hormonal al medicamentelor care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg).
- PRAC consideră că beneficiile medicamentelor care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) continuă să fie mai mari decât riscurile asociate în tratamentul acneei moderate până la severe cu sensibilitate la androgeni (cu sau fără seboree) și/sau hirsutism, la femeile de vârstă fertilă. Pentru tratamentul acneei, medicamentele trebuie utilizate doar în urma insuccesului unui tratament topic sau al tratamentelor cu antibiotice sistemice.
- PRAC a considerat, de asemenea, că, în lumina datelor de siguranță disponibile în prezent, pentru a menține un raport beneficiu-risc favorabil pentru indicațiile menționate mai sus, medicamentele care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) trebuie să fie contraindicate la paciențele cu tromboză venoasă în antecedente sau cu predispoziție ereditară la tromboză venoasă. În plus, PRAC accentuează ideea că aceste produse nu trebuie administrate concomitent cu alte contraceptive hormonale. De asemenea, PRAC a recomandat să se efectueze modificări suplimentare în informațiile privind produsul, inclusiv faptul că trebuie să se evalueze periodic necesitatea de continuare a tratamentului, cunoscându-se că perioada până la ameliorarea simptomelor este de cel puțin trei luni.
- PRAC a concluzionat, de asemenea, că era necesară luarea de măsuri suplimentare pentru reducerea la minimum a riscurilor, cum ar fi informarea pacienților și a profesioniștilor din domeniul sănătății. S-a luat în considerare efectuarea unui studiu privind utilizarea medicamentelor pentru a caracteriza practicile de prescriere a medicamentelor în timpul utilizării clinice tipice în grupurile reprezentative ale medicilor prescriptori. În plus, PRAC a solicitat să se efectueze în viitor un studiu de siguranță ulterior autorizării, în care să fie evaluată eficacitatea activităților de reducere la minimum a riscurilor.
- În ceea ce privește alopecia, având în vedere ansamblul de date generale de siguranță, în special cele privind riscul de apariție a evenimentelor tromboembolice grave, și datele foarte limitate de eficacitate, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc nu este favorabil și, prin urmare, aceste medicamente nu mai trebuie menționate la această indicație terapeutică.

În conformitate cu articolul 107j alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, PRAC a recomandat prin majoritate de voturi următoarele:

- a. deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să sponsorizeze un studiu de siguranță ulterior autorizării, împreună cu evaluarea de urmărire a rezultatelor din studiul respectiv, precum și un studiu privind utilizarea unui medicament (vezi Anexa IV – Condițiile autorizațiilor de punere pe piață);

- b. deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să implementeze măsuri de reducere la minimum a riscurilor;
- c. autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) (vezi Anexa I) să fie modificate (în conformitate cu modificările din informațiile referitoare la produs, astfel cum este menționat în Anexa III).

Poziția CMDh

După ce a analizat recomandarea PRAC din data de 16 mai 2013 în conformitate cu articolul 107k alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE, CMDh a ajuns la o concluzie privind modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin acetat de ciproteronă/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), pentru care secțiunile relevante ale Rezumatului caracteristicilor produsului și ale prospectului sunt stabilite în Anexa III și sub rezerva condițiilor menționate în Anexa IV.