

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uvedenie na
trh viazaných na splnenie podmienok**

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uvedenie viazaných na splnenie podmienok

Koordináčna skupina CMDh po zvážení odporúčania výboru PRAC zo 16. mája 2013 v súvislosti s liekmi obsahujúcimi cyproterónacetát/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) súhlasí s týmto odporúčaním:

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich cyproterónacetát/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) od výboru PRAC

Francúzska agentúra pre lieky (ANSM) prijala v januári 2013 rozhodnutie pozastaviť používanie liekov obsahujúcich cyproterónacetát/etinylestradiol (CPA/EE) (2 mg/0,035 mg) vo Francúzsku počas troch mesiacov. Agentúra ANSM usúdila, že riziko venózne a arteriálnej tromboembólie (VTE a ATE) prevažuje nad prínosmi pri liečbe akné.

Dňa 4. februára 2013 preto Francúzsko podľa článku 107 písm. i) smernice č. 2001/83/ES¹ požiadalo výbor PRAC o posúdenie uvedených výhrad týkajúcich sa tromboembólie a jej vplyvu na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich cyproterónacetát/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) a o vyjadrenie stanoviska v súvislosti s opatreniami potrebnými na zaistenie ich bezpečného a účinného používania a s tým, či sa má povolenie na uvedenie týchto liekov na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Cyproterónacetát realizuje svoj antiandrogénny účinok prostredníctvom blokovania androgénových receptorov. Znižuje aj syntézu androgénu pôsobením negatívnej spätnej väzby na hypotalamo-hypofyzárno-ovariálnu os.

Liek bol najprv v roku 1985 povolený v Nemecku a následne aj v ostatných krajinách EÚ. Znenie indikácie liekov obsahujúcich cyproterónacetát/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) sa v jednotlivých členských štátoch EÚ líši. Vo všeobecnosti sú lieky obsahujúce cyproterónacetát/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) povolené na liečbu androgénnych symptómov u žien, napríklad výrazných foriem akné a seborey a miernych foriem hirsutizmu. V niektorých členských štátoch sú povolené aj na liečbu androgenetickej alopecie.

Kombinácia cyproterónacetátu a etinylestradiolu (2 mg/0,035 mg) pôsobí zároveň ako hormonálna antikoncepcia.

Je známe, že lieky obsahujúce cyproterónacetát/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) zvyšujú riziko tromboembolických (TE) príhod. V júli 2002 pracovná skupina pre dohľad nad liekmi (PhVWP) diskutovala o zvýšenom riziku venózných tromboembolických (VTE) a arteriálnych tromboembolických (ATE) príhod a dospela k záveru, že používanie cyproterónacetátu/etinylestradiolu (2 mg/0,035 mg) sa má vzhľadom na toto riziko obmedziť. Znenie schválené pracovnou skupinou PhVWP v plnej miere transponovalo len 11 členských štátov.

Tromboembolické príhody sú nežiaduce udalosti, ku ktorým zvyčajne dochádza v žile nohy (trombóza hlbokaj žily). Keď nie je stanovená diagnóza a nezačne sa liečba alebo keď sa trombóza neprejavuje žiadnymi jasnými symptómami, zrazenina sa môže presunúť do pľúc (pľúcna embólia) alebo do mozgu (mozgová embólia). Nesprávna diagnóza je reálnou možnosťou, pretože TE má rozptýlené symptómy a v populácii zdravých mladých žien je zriedkavou udalosťou. Celkovo môže byť VTE smrteľná v 1 – 2 % prípadov.

Medzi známe rizikové faktory VTE patria VTE v anamnéze, gravidita, úraz, operácia, znehybnenie (napr. po operácii alebo pri dlhom lete), obezita a fajčenie (t. j. všetky situácie protrombotického stavu). Riziko zvyšujú aj niektoré dedičné trombofilné poruchy. V informáciách o týchto liekoch sa

¹ Francúzska hodnotiaca správa, február 2013: Odôvodnenie začatia postupu podľa článku 107 písm. i) smernice č. 2001/83/ES v súvislosti s cyproterónom/etinylestradiolom (2 mg/0,035 mg), ktorú predložila agentúra ANSM, Francúzsko.

preto odporúča kontrola výskytu VTE v osobnej a rodinnej anamnéze pred predpísaním liekov obsahujúcich EE (napr. kombinovanej perorálnej antikoncepcie).

Je preukázané, že riziko VTE je u žien vyššie v prvom roku po začatí užívania hormonálnej antikoncepcie alebo po opätovnom začatí užívania po období neužívania trvajúcim aspoň jeden mesiac (Dinger *et al.*, 2007). Po počiatočnom vyššom riziku (v prvom roku) riziko klesne na konštantnú nižšiu úroveň.

Pri liečbe mierneho až stredne závažného akné bez hyperandrogénneho stavu sa používajú lokálne lieky. Patria medzi ne benzoylperoxid, retinoidy, antibiotiká, kyselina salicylová a kyselina nonádiová. Alternatívne lieky na stredne závažné až závažné akné zahŕňajú dlhodobé antibiotiká (lokálne alebo systémové), keratolytiká a retinoidy (lokálne alebo systémové so známymi rizikami teratogenicity a pod podmienkou dodržiavania plánu prevencie gravidity a pravidelných testov funkcie pečene). Okrem toho existujú aj ďalšie známe alternatívne lieky na liečbu závažných androgénnych symptómov (najmä hirsutizmu).

Klinická bezpečnosť

Výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje z klinických štúdií, farmakoepidemiologických štúdií, publikovanej literatúry, skúseností s bezpečnosťou po uvedení liekov obsahujúcich cyproterónacetát/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) na trh, ako aj dokumenty predložené zainteresovanými stranami najmä v súvislosti s tromboembolickými príhodami.

a. Tromboembolické príhody

Klinické štúdie

Na účely preskúmania venózných a arteriálnych tromboembolických účinkov uvedených v klinických štúdiách s CPA/EE sa v tejto časti uvádzajú len tie klinické štúdie, ktoré dokumentovali nežiaduce udalosti.

Držiteľ povolenia na uvedenie pôvodného lieku na trh sponzoroval 10 klinických skúšaní fázy III, ktoré poskytujú informácie o bezpečnosti týchto liekov. Celkový počet pacientok vystavených lieku v týchto štúdiách bol 2 455.

S výnimkou správy zo štúdie AI58 neboli v klinických skúšaníach s CPA/EE (2 mg/0,035 mg) sponzorované držiteľom povolenia na uvedenie na trh hlásené u pacientok žiadne prípady VTE alebo ATE. V štúdii AI58 sa u jednej pacientky užívajúcej CPA/EE rozvinula VTE.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil systematický prieskum vedeckej literatúry (medzný dátum: 14. februára 2013) v databázach MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File a BIOSIS Previews týkajúcej sa klinických štúdií o kardiovaskulárnych ochoreniach a CPA/EE (2 mg/0,035 mg). V žiadnej zo 118 identifikovaných klinických štúdií opísaných vo vedeckej literatúre nebola hlásená venózna alebo arteriálna tromboembolická alebo kardiovaskulárna príhoda v priebehu štúdie.

Štúdie dohľadu zameraného na bezpečnosť lieku po uvedení lieku na trh

Existujú dve veľké prebiehajúce štúdie dohľadu po uvedení lieku na trh, ktoré poskytujú príležitostné údaje o užívaní liekov obsahujúcich CPA/EE (2 mg/0,035 mg). V týchto štúdiách (INAS-OC a INAS-SCORE) sa skúma bezpečnosť kombinovaných perorálnych antikoncepčných liekov YAZ (3 mg drospirenonu/0,020 mg etinylestradiolu), resp. Qlaira (dienogest/estradiolvalerát, režim postupného znižovania dávky). Hormonálne prípravky obsahujúce CPA/EE (2 mg/0,035 mg) sú súčasťou porovnávacích ramien týchto štúdií. V oboch štúdiách sa na začiatku všetkým zaradeným ženám, ktoré dostali predpis na perorálnu antikoncepciu, kládli otázky o dôvodoch, pre ktoré dostali predpis (po tom, ako ho dostali). Vzhľadom na pozorovací charakter týchto dvoch štúdií, v ktorých sa porovnáva nová

predávaná kombinovaná perorálna antikoncepcia s porovnávacou skupinou, neboli stanovené žiadne obmedzenia porovnávacej skupiny na konkrétne perorálne hormonálne kombinácie. Dôvodom, pre ktorý zdravotnícki pracovníci zaradili pacientky užívajúce CPA/EE (2 mg/0,035 mg) do štúdií, je skutočnosť, že v mnohých európskych krajinách sa v prípade CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ako indikácia uvádza antikoncepcia u žien vyžadujúcich liečbu androgén-dependentných kožných ochorení.

Štúdia INAS-OC

INAS-OC je prospektívna neintervenčná štúdia s aktívnym dohľadom zameraná na posúdenie rizika krátkodobého a dlhodobého užívania liekov YAZ (3 mg drospirenonu/0,020 mg etinylestradiolu) a Yasmin (3 mg drospirenonu/0,030 mg etinylestradiolu) a perorálnej antikoncepcie a CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Uskutočnila sa v 6 európskych krajinách a v Spojených štátoch amerických. Primárne sledované výsledky sú kardiovaskulárne príhody, najmä incidencia VTE a ATE počas užívania perorálnej antikoncepcie. Do štúdie bolo zaradených celkovo 1 672 žien užívajúcich prípravky obsahujúce CPA/EE (2 mg/0,035 mg), čo predstavuje 7,5 % celkovej skúmanej populácie.

V tejto štúdii približne 60 % žien, ktorým bol predpísaný prípravok obsahujúci CPA/EE, v dotazníku na začiatku štúdie konkrétne uviedlo, že dôvodom predpisania CPA/EE (2 mg/0,035 mg) bolo akné a/alebo syndróm polycystických vaječníkov (PCOS). Tento výsledok sa dosiahol napriek tomu, že kritériá zaradenia do štúdie výrazne uprednostňovali pacientky, ktorých prvotným dôvodom návštevy lekára bola antikoncepcia. Skutočnosť, že ženy uviedli spojenie s akné alebo PCOS, poukazuje na to, že počas návštevy sa konkrétne hovorilo o potrebe liečby ochorenia kože alebo hyperandrogenizmu u jednotlivých žien a že práve to bolo dôvodom predpisania CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Štúdia INAS-SCORE

Štúdia INAS-SCORE sa začala po uvedení lieku Qlaira (dienogest/estradiolvalerát, režim postupného znižovania dávky) na trh v Európe (september 2009) a Spojených štátoch amerických (október 2010). Ide o prospektívnu neintervenčnú štúdiu bezpečnosti po vydaní povolenia na uvedenie na trh, ktorá sa uskutočnila v Rakúsku, Francúzsku, Nemecku, Taliansku, Poľsku, Švédsku, Spojenom kráľovstve a Spojených štátoch amerických. Cieľom štúdie (ktorá stále prebieha) je preskúmať riziká krátkodobého a dlhodobého užívania lieku Qlaira (dienogest/estradiolvalerát, režim postupného znižovania dávky) a perorálnej antikoncepcie vrátane CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Do štúdie bolo zaradených celkovo 1 094 žien užívajúcich prípravky obsahujúce CPA, čo predstavuje 5,5 % celkovej skúmanej populácie na základe 6. predbežnej správy z tejto prebiehajúcej štúdie.

V tejto štúdii sa takmer 67 % žien, ktorým boli predpísané prípravky obsahujúce CPA, po rozhovore so svojím lekárom vyjadrilo, že ich individuálny predpis bol vystavený na liečbu akné a/alebo PCOS. Znamená to, že počas návštevy lekára sa hovorilo o ochoreniach kože a že práve ochorenie kože bolo uvedené ako hlavný dôvod predpisania CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh konštatoval, že údaje z týchto dvoch štúdií poukazujú na to, že hoci primárnym dôvodom návštevy lekára bola takmer určite antikoncepcia, samotné pacientky dali 63 % predpisov CPA/EE (2 mg/0,035 mg) do súvislosti s akné a/alebo inými hyperandrogénnymi ochoreniami. Na potvrdenie pravdivosti tohto pomeru by bol potrebný priamy rozhovor s predpisujúcim lekárom. V žiadnej štúdii sa takéto údaje nezískavali, takže pri interpretácii údajov sa musí zohľadniť toto obmedzenie návrhu štúdií.

Kohortové štúdie

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil prehľad 6 kohortových štúdií (2 z nich obsahovali doplnkové prípadové kontrolné analýzy typu *nested*, pri ktorých sa na porovnanie s prípadmi skúmaného ochorenia vyberie len niekoľko kontrolných vzoriek) a 7 prípadových kontrolných štúdií skúmajúcich riziko VTE spojené s CPA/EE a jednej kohortovej štúdie skúmajúcej riziko ATE spojené

s CPA/EE. V týchto štúdiách sa riziko VTE u pacientok užívajúcich CPA/EE porovnávalo s rizikom VTE pri neužívaní CPA/EE a pri užívaní rôznych typov kombinovanej perorálnej antikoncepcie (KPA). Neboli predložené žiadne porovnávacie údaje o bezpečnosti na porovnanie s liekmi registrovanými na liečbu akné/hirsutizmu/PCOS.

Žiadna zo štúdií neobsahuje informácie o úmrtnosti v súvislosti s VTE u pacientok užívajúcich CPA/EE okrem štúdie Seaman 2003, v ktorej sa uvádza, že žiadna zo 179 udalostí VTE vrátane 23 udalostí u pacientok užívajúcich CPA/EE (2 mg/0,035 mg) nebola smrteľná.

Vo viacerých pozorovacích štúdiách sa posudzovalo riziko VTE pri užívaní CPA/EE (2 mg/0,035 mg). V štúdiách sa preukázala značná variabilita relatívneho rizika v porovnaní s neužívaním alebo užívaním inej KPA, ako aj absolútneho rizika VTE. Prvotné štúdium preukázali, že riziko (idiopatickej) VTE u pacientok užívajúcich CPA/EE je vyššie v porovnaní s pacientkami užívajúcimi KPA obsahujúcu levonorgestrel, resp. konvenčnú KPA s nízkym množstvom estrogénu ($< 50 \mu\text{g}$) (Vasilakis-Scaramozza & Jick 2001, Seaman *et al.* 2003). Následné štúdie (Lidegaard *et al.* 2003, Seaman *et al.* 2004), z ktorých tá druhá sa zaoberala otázkou matúcich faktorov, dospeli k záveru, že absolútne riziko VTE u žien užívajúcich CPA/EE nie je podstatne vyššie ako u žien užívajúcich KPA. Novšie štúdie, v ktorých sa skúmalo riziko VTE u žien užívajúcich rôznu KPA a CPA/EE (vrátane štúdií Lidegaard 2009, Hylckama 2009), mali veľké metodické nedostatky (chýbajúce údaje o matúcich faktoroch), ktoré spochybňujú platnosť ich záverov. Modely užívania CPA/EE a KPA ako perorálnej antikoncepcie sa navyše môžu výrazne líšiť.

Prerušenie a opätovné začatie liečby je pravdepodobne častejšie v prípade CPA/EE (2 mg/0,035 mg), ktorý je indikovaný na liečbu androgén-dependentných ochorení, ako je akné, a ktorého označenie lieku obsahuje informáciu, že užívanie lieku možno prerušiť po zlepšení symptómov a znova začať v prípade opätovného výskytu symptómov. Ako potvrdili najnovšie údaje, opätovné začatie užívania alebo zmena KPA po prerušení sa spájajú s vyšším rizikom. Celkovo neexistuje presvedčivý dôkaz o vyššom riziku VTE pri užívaní CPA/EE (2 mg/0,035 mg) v porovnaní s KPA vrátane antikoncepcie obsahujúcej levonorgestrel.

Epidemiologické štúdie nasvedčujú spojeniu medzi užívaním KPA vo všeobecnosti a zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických a tromboembolických ochorení, ako je infarkt myokardu, a cerebrovaskulárnych príhod. K týmto udalostiam dochádza zriedkavo. Arteriálne tromboembolické príhody môžu byť život ohrozujúce alebo môžu mať smrteľné následky. Údaje o arteriálnych trombotických a tromboembolických ochoreniach, ktoré sa vyskytli pri užívaní CPA/EE (2 mg/0,035 mg) alebo pri užívaní samotného cyproterónacetátu, sú vzácne. V nedávnej štúdii (Lidegaard, 2012) porovnávacie analýzy relatívneho rizika trombotickej mŕtvice a infarktu myokardu medzi rôznymi progestínmi vrátane levonorgestrelu a neužívaním priniesli výsledky rovnakej veľkosti a nepreukázali žiadne rozdiely medzi rôznymi progestínmi. Pri porovnaní CPA/EE (2 mg/0,035 mg) s neužívaním sa navyše nepreukázala ani štatistická významnosť.

Hlásenia po uvedení lieku na trh

Tromboembolické príhody sú známe zriedkavé nežiaduce liekové reakcie spojené s užívaním prípravkov obsahujúcich estrogén a progestogén vrátane CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Držiteľ povolenia na uvedenie pôvodného lieku na trh predložil informácie o tromboembolických príhodách v každoročných periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti (PSUR) pre CPA/EE. Podľa poslednej PSUR (vykazované obdobie od 1. júna 2011 do 31. mája 2012, ukončenie zberu údajov: 31. mája 2012) bola frekvencia hlásení o všetkých (arteriálnych, venózných i nešpecifikovaných) trombotických/tromboembolických príhodách prijatých počas vykazovaného obdobia 1,3 na 100 000 žien-rokov. Porovnaním s príslušnou frekvenciou hlásení v rozsahu od 0,8 do 1,5 na 100 000 žien-rokov počas predchádzajúcich šiestich období PSUR sa nenašli žiadne dôkazy o celkovej zvýšenej frekvencii

hlásení o trombotických/tromboembolických príhodách. Frekvencia hlásení je nižšia ako incidencia VTE hlásená v epidemiologických štúdiách.

V období od celosvetového uvedenia CPA/EE (2 mg/0,035 mg) na trh do 30. januára 2013 dostal držiteľ povolenia na uvedenie na trh z celosvetových zdrojov 968 hlásení prípadov závažných (93 %) a nezávažných (7 %), lekársky potvrdených (85 %) a lekársky nepotvrdených (15 %) trombotických/tromboembolických príhod bez ohľadu na ich charakter (arteriálne, venózne a nešpecifikované), ktoré sa vyskytli u pacientok. Jeden z týchto 968 prípadov bol hlásený z klinického skúšania ME94162/AI58. Týchto 968 prípadov predstavuje 7 % z celkového počtu hlásení nežiaducich reakcií prijatých kumulatívne do 30. januára 2013 (celkovo n = 13 875).

CPA/EE (2 mg/0,035 mg) bol predpísaný podľa indikácie (t. j. na androgénne symptómy) v 40 % prípadov a mimo schváleného použitia v 31 % prípadov (ako antikoncepcia alebo na nepravidelnú menštruáciu). V 30 % prípadov bola indikácia predpisu neznáma.

Celková celosvetová frekvencia spontánnych hlásení všetkých prípadov hlásiacich akékoľvek trombotické/tromboembolické príhody je 1,3 na 100 000 žien-rokov. Tento odhad je založený na vypočítanom celosvetovom vystavení pacientok 75 417 345 žien-rokov a 968 prijatých hláseniach TE na celom svete.

Vek bol uvedený u 877 z 968 (90,6 %) pacientok. Pacientky boli v čase príhody vo veku od 13 do 63 rokov (priemer 27 rokov, medián 25 rokov). Pacientok mladších ako 18 rokov sa týkalo 88 (9,1 %) hlásení nežiaducich reakcií, 639 (66 %) pacientok bolo vo veku 18 až 35 rokov a 150 (15,5 %) hlásení sa týkalo pacientok starších ako 35 rokov. Vek nebol uvedený u 91 (9,4 %) pacientok.

Hmotnosť a výška boli uvedené u 258 (26,7 %) z 968 pacientok. BMI bol u týchto pacientok v rozmedzí od 15 do 54 (priemer 24, medián 23), kým BMI nad 30 kg/m² bol zdokumentovaný v 33 (3,4 %) z týchto hlásení.

Väčšina hlásení sa týkala pacientok vo veku 18 až 35 rokov (66 %). To neznamena vyššiu incidenciu v tejto vekovej skupine, ale len vyššiu frekvenciu hlásení v tejto vekovej skupine, pretože vystavenie pacientok sa neuvádzalo podľa vekových kategórií.

Súbežné lieky

Pri 879 (90,8 %) z 968 prípadov TE bol CPA/EE (2 mg/0,035 mg) jediným podozrivým liekom. CPA/EE (2 mg/0,035 mg) sa často používa v kombinácii s cyproterónom 10 mg (CPA 10 mg) v rôznych denných dávkach na zvýšenie antiandrogénnych účinkov. Získané prípady hlásení nežiaducich reakcií TE z celosvetových zdrojov preto zahŕňajú aj prípady, ktoré sa vyskytli v spojení s CPA/EE (2 mg/0,035 mg) v kombinácii s CPA 10 mg (n = celkovo 48 [5 %] prípadov). Kombinovaná liečba CPA/EE a CPA 10 mg má odlišný bezpečnostný profil, čo sa prejavuje aj na označení CPA 10 mg.

Súbežné užívanie ďalšej hormonálnej antikoncepcie hlásenej ako ďalší podozrivý liek bolo navyše zdokumentované v 21 (2,2 %) prijatých prípadov TE. Rôznu KPA dostalo súbežne 20 pacientok a v jednom prípade bolo hlásené súbežné použitie vnútromaternicového telieska (vnútromaternicový systém uvoľňujúci levonorgestrel).

U 20 (2,1 %) pacientok boli navyše hlásené spoločne podozrivé lieky, napríklad citalopram, talidomid, olanzapín, antineoplastické látky, natalizumab, metylprednizolónnatrium sukcinát, antibiotiká alebo izotretinoín.

Nesmrtelné prípady

V 892 (92,1 %) z 968 prípadov boli hlásené nesmrtelné TE v spojení s užitím CPA/EE (2 mg/0,035 mg), z ktorých bolo 760 lekársky potvrdených. To znamená celosvetovú frekvenciu spontánnych hlásení 1,2 hlásení nesmrtelných TE na 100 000 žien-rokov pri užívaní CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Smrteľné prípady

V celkovo 76 (7,9 %) z 968 hlásení nežiaducich reakcií s príhodami TE boli hlásené smrteľné následky, pričom 66 spotrebiteľských hlásení bolo lekársky potvrdených a 10 nebolo lekársky potvrdených.

To znamená celosvetovú frekvenciu spontánnych hlásení 0,10 hlásenia o smrteľnej TE na 100 000 žien-rokov pri užívaní CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Spomedzi týchto 76 hlásení bola v 67 (88,2 %) prípadoch hlásená pľúcna embólia s hlbokou žilovou trombózou alebo nešpecifikovanou trombózou alebo bez nich, v 8 (10,5 %) hláseniach boli opísané mozgové príhody a v 1 (1,3 %) hlásení udalosti dyspnoe, diseminovanej intravaskulárnej koagulácie a poruchy krvného obehu v rámci zlyhania viacerých orgánov, akútneho zlyhania pečene, pečenej kómy, zlyhania kostnej drene, plesňovej sepsy, pneumónie a hematofágnej histiocytózy u pacientky so zneužívaním alkoholu, akútnou myeloidnou leukémiou, polychemoterapiou a antibiotickou liečbou. Neobjavili sa žiadne prípady hlásenia ATE so smrteľnými následkami.

Arteriálne tromboembolické príhody

V celkovo 52 (5,4 %) z 968 získaných prípadov bola hlásená jedna alebo viacero ATE v spojení s užitím CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

To znamená frekvenciu 0,07 hlásenia nežiaducich reakcií na 100 000 žien-rokov pri užívaní CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Tento odhad je založený na vypočítanom celosvetovom vystavení pacientok 75 417 345 žien-rokov a 52 hláseniach arteriálnych embolických a trombotických príhod na celom svete.

Neobjavili sa žiadne prípady hlásenia ATE so smrteľnými následkami.

Venózne tromboembolické príhody

V celkovo 789 (81,5 %) z 968 získaných prípadov bola hlásená jedna alebo viacero VTE v spojení s užitím CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

To znamená frekvenciu 1,05 hlásenia o nežiaducich reakciách na 100 000 žien-rokov pri užívaní CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Tento odhad je založený na vypočítanom celosvetovom vystavení pacientok 75 417 345 žien-rokov a 789 hláseniach o venózných embolických a trombotických príhod na celom svete.

Informácie prijaté po medznom dátume 30. januára 2013

Následkom záujmu, ktorý médiá prejavili po začatí postupu pri predložení podnetu, bolo obojstranne predložených množstvo hlásení. Okrem 968 prípadov TE, ktoré boli prezentované v hlavnej analýze, dostal držiteľ povolenia na uvedenie na trh z celosvetových zdrojov celkovo 175 hlásení o prípadoch (všetky boli závažné, lekársky potvrdené (38,3 %, celkovo n = 67) a lekársky nepotvrdené (61,7 %, celkovo n = 108)) trombotických/tromboembolických príhod (TE) bez ohľadu na ich charakter (arteriálne, venózne a nešpecifikované), ktoré sa vyskytli u pacientok v súvislosti s CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Spomedzi týchto 175 prípadov boli v 15 prípadoch hlásené smrteľné následky (4 lekársky potvrdené a 11 lekársky nepotvrdených spotrebiteľských hlásení).

Aktualizovaný celkový počet prípadov do 6. marca 2013 je 1 143 hlásení TE.

Celková celosvetová frekvencia spontánnych hlásení všetkých prípadov príhody TE s dátumom ukončenia zberu údajov (DLP) 6. marca 2013 sa odhaduje na 1,5 na 100 000 žien-rokov, v prípade hlásení nesmrteľných príhod TE je to 1,4 na 100 000 žien-rokov a v prípade hlásení smrteľných príhod TE je to 0,1 na 100 000 žien-rokov pri užívaní CPA/EE (91 smrteľných prípadov (8 %) spomedzi celkovo 1 143 prípadov).

Na záver možno povedať, že tromboembolické príhody sú známe nežiaduce liekové reakcie spojené s užívaním prípravkov obsahujúcich estrogén a progestogén. Zvýšené riziko trombotických/tromboembolických príhod (ktoré môžu byť smrteľné v 1 – 2 % prípadov) je uvedené v dokumente s kľúčovými údajmi spoločnosti (Company Core Data Sheet, CCDS) pre CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Výbor PRAC navyše odporučil zaradiť do časti o poruchách obehovej sústavy informácie o zmene alebo opätovnom začatí liečby. Konkrétne sa v nich uvádza, že nadmerné riziko VTE je najvyššie počas prvého roka od chvíle, keď žena začne užívať CPA/EE (2 mg/0,035 mg), prípadne keď začne opätovne užívať tento liek alebo prejde na jeho užívanie z iného lieku po intervale bez tabliet aspoň jeden mesiac.

b. Nesprávne použitie

Nesprávne použitie bolo definované podľa terapeutických indikácií pre CPA/EE (2 mg/0,035 mg), pretože indikácie uvedené v súhrnoch charakteristických vlastností lieku sa medzi krajinami líšia v závislosti od reakcie jednotlivých vnútroštátnych zdravotníckych orgánov na preskúmanie lieku pracovnou skupinou EMA pre dohľad nad liekmi (PhVWP) v roku 2002.

Nesprávne použitie primárne zodpovedá predpisovaniu CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ako antikoncepcie u pacientok bez nutnosti liečby akné. Preskúmali sa viaceré databázy.

Údaje spoločnosti IMS o predpisovaní majú obmedzenú hodnotu, pretože nezahŕňajú kategóriu „antikoncepcia v neprítomnosti akné“. Údaje navyše neposkytujú systematické informácie o anamnéze pacienta (napr. akné alebo hyperandrogénne symptómy v anamnéze) ani o klinických nálezoch, pretože lekári zvyknú pre spoločnosť IMS vyplňať len minimálne povinné informácie. Práve tieto chýbajúce informácie by boli dôležité na vyhodnotenie skutočných motívov predpisujúcich osôb pri voľbe jedného lieku namiesto iného.

Propagačné údaje spoločnosti Cegedim ukazujú použitie len na antikoncepciu na úrovni 32 %, kým longitudinálne údaje ukazujú použitie len na antikoncepciu na úrovni 3,4 %. Panelové údaje spoločnosti Pharmalink pre Nemecko ukazujú použitie na antikoncepciu na úrovni 53 %, z čoho v 75 % prípadov sa ako dôvod uvádza akné a v 25 % iné dôvody.

Je nutné poznamenať, že syndróm polycystických vaječníkov (PCOS), uvádzaný zdravotníkmi pracovníkmi ako indikácia, predstavuje použitie CPA/EE na liečbu androgénnych symptómov PCOS, ako sú akné alebo hirsutizmus.

Podrobné údaje spoločnosti IMS o predpisovaní pre Francúzsko (prieskum prínosu a rizika agentúry ANSM, 5. februára 2013) nasvedčujú tomu, že lieky obsahujúce CPA/EE (2 mg/0,035 mg) sa predpisujú ako antikoncepcia.

Platí to pri 54 % zo 60 % predpisov napísaných všeobecnými lekármi (t. j. v 32,4 % všetkých predpisov) a v 75 % z 36 % predpisov napísaných gynekológmi (27,8 % všetkých predpisov). Z toho vyplýva, že približne 60 % všetkých francúzskych predpisov CPA/EE (2 mg/0,035 mg) sa týka antikoncepcie, takže ide o nesprávne použitie, pretože vo Francúzsku platí indikácia iba na akné.

Dve veľké prebiehajúce štúdie o dohľade nad liekmi po uvedení na trh (INAS-OC a INAS-SCORE) prinášajú príležitostné údaje o užívaní CPA/EE. V týchto štúdiách sa skúma bezpečnosť kombinovanej perorálnej antikoncepcie YAZ (3 mg drospirenonu/0,020 mg etinylestradiolu), resp. Qlaira

(dienogest/estradiolvalerát, režim postupného znižovania dávky). Hormonálne prípravky obsahujúce CPA/EE boli súčasťou porovnávacích ramien týchto štúdií.

Tieto štúdie poskytujú určité informácie o používaní CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ako antikoncepcie.

V štúdii INAS-OC bolo použitie na antikoncepciu na úrovni 28,1 % z celkového počtu 1 672 pacientok užívajúcich prípravky obsahujúce CPA zaradených do štúdie, čo predstavuje 7,5 % celkovej skúmanej populácie. V tejto štúdii približne 60 % žien, ktorým bol predpísaný prípravok obsahujúci CPA, v dotazníku na začiatku štúdie konkrétne uviedlo, že dôvodom predpisania CPA/EE (2 mg/0,035 mg) bolo akné a/alebo PCOS.

V štúdii INAS-SCORE bolo použitie na antikoncepciu na úrovni 20,2 % z celkového počtu 1 094 pacientok užívajúcich prípravky obsahujúce CPA, čo predstavuje 5,5 % celkovej skúmanej populácie.

Údaje z týchto dvoch štúdií poukazujú na to, že hoci primárnym dôvodom návštevy lekára bola takmer určite antikoncepcia, samotné pacientky dali 63 % predpisov CPA/EE (2 mg/0,035 mg) do súvislosti s akné a/alebo inými hyperandrogénnymi ochoreniami.

Je zrejmé, že pri súčasných povolených indikáciách v EÚ dochádza k nesprávnemu používaniu. Podľa údajov spoločnosti IMS z roku 2012 zo 16 európskych krajín sa percento predpisov CPA/EE (2 mg/0,035 mg) na akné pohybuje od 0 do 54 % s mediánom 9 %. Výbor PRAC zobral do úvahy všetky uvedené údaje o liekoch obsahujúcich CPA/EE (2 mg/0,035 mg) a odporučil vyjasniť indikácie liekov.

Záver v súvislosti s bezpečnosťou

Výbor PRAC na záver zvážil všetky v súčasnosti dostupné údaje o bezpečnosti liekov obsahujúcich CPA/EE (2 mg/0,035 mg) a odporučil, aby tieto lieky boli kontraindikované u pacientok s venóznou trombózou v anamnéze alebo s dedičnou predispozíciou na toto ochorenie. Výbor PRAC ďalej zdôraznil, že tieto lieky sa nemajú podávať súbežne s inou hormonálnou antikoncepciou a že sa má pravidelne posudzovať nutnosť pokračovania liečby, pretože doba do ustúpenia symptómov je minimálne tri mesiace.

Klinická účinnosť

Lieky obsahujúce CPA/EE (2 mg/0,035 mg) majú antiandrogénne účinky. Účinky na hirsutizmus a seboreu sa skúmali hlavne v súvislosti s liečbou akné a/alebo syndrómu polycystických vaječníkov (PCOS).

U žien s ochoreniami kože v dôsledku citlivosti na androgén bola účinnosť pri stredne závažnom a závažnom akné so seboreou a/alebo hirsutizmom alebo bez nich preukázaná vo viac než 30 sponzorovaných a nesponzorovaných skúšaniach vrátane porovnávacích skúšaní, nekontrolovaných skúšaní a pilotných štúdií. Doba do ustúpenia symptómov je aspoň tri mesiace a účinky sú výraznejšie pri dlhšom trvaní liečby.

a. Liečba hirsutizmu

Pri liečbe samotného hirsutizmu (väčšinou u pacientok s PCOS) sa účinnosť oproti iným liekom preukázala v 13 štúdiách. V nedávno zverejnenej štúdii porovnávajúcej CPA/EE (2 mg/0,035 mg), drospirenón/EE a dezogestrel/EE sa preukázalo, že po 6 mesiacoch boli tieto lieky rovnako účinné, ale po 12 mesiacoch sa najsilnejší antiandrogénny účinok zistil v prípade CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Potom nasledoval drospirenón/EE a najslabší účinok mal dezogestrel/EE. Tento výsledok sa očakával vzhľadom na rozdiely v antiandrogénnych vlastnostiach cyproterónu, drospirenónu a dezogestrelu. Cyproterón má najsilnejšie antiandrogénne pôsobenie.

V prieskume organizácie Cochrane týkajúcom sa liečby hirsutizmu splnilo kritériá zaradenia deväť klinických štúdií. Iba v jednej štúdii sa vyhodnocovala účinnosť CPA/EE (2 mg/0,035 mg) oproti placebo. V tejto štúdii došlo k výraznému subjektívnemu zlepšeniu v hirsutizme, ale neuskutočnilo sa žiadne objektívne hodnotenie.

Pri porovnaní CPA/EE (2 mg/0,035 mg) s inými možnosťami liečby (spironolaktón, finasterid, analógy GnRH, ketokonazol) sa nezistili žiadne klinické rozdiely v hirsutizme. Jediný rozdiel v klinickom výsledku bolo výrazne zlepšené skóre FG (Ferriman Gallwey) po 12 mesiacoch, keď sa cyproterónacetát porovnával s flutamidom.

b. Seborea

Seborea sa vyhodnocovala hlavne v súvislosti s akné. Účinky CPA/EE (2 mg/0,035 mg) na symptómy seborey, napríklad na mastnú pokožku a vlasy, sa začali prejavovať po 3 až 4 cykloch liečby, pričom výsledky sú výraznejšie pri dlhšej liečbe. Podobne ako v prípade liečby akné, percentá zlepšenia sa medzi štúdiami líšia a závisia od metód použitých na vyhodnocovanie účinkov.

c. Androgenetická alopecia

Údaje o účinnosti CPA/EE pri androgenetickej alopecii sú s výnimkou mechanizmu pôsobenia obmedzené na jednu malú štúdiu (DeCecco L *et al.*, 1987), v ktorej sa zistili určité obmedzené priaznivé účinky.

d. Akné bez androgénnych znakov

Pokiaľ ide o akné bez androgénnych znakov, v jednej štúdii sa porovnával CPA/EE so systémovým antibiotikom tetracyklínom, pričom sa zistila podobná účinnosť (Greenwood R., *et al.*, 1985). Podobná účinnosť sa preukázala aj v dvoch štúdiách (A18566, 2004, Palombo-Kinne E, *et al.*, 2009), v ktorých sa porovnával CPA/EE (2 mg/0,035 mg) s kombinovanou perorálnou antikoncepciou obsahujúcou dienogest a kombinovanou perorálnou antikoncepciou obsahujúcou norgestimát.

V dvoch štúdiách sa porovnával CPA/EE (2 mg/0,035 mg) s levonorgestrelom/EE (LNG/EE). Výsledky ukázali, že po 6 mesiacoch liečby bola účinnosť CPA/EE (2 mg/0,035 mg) nadradená a štatisticky významne vyššia ako v prípade LNG/EE.

V nedávnom prieskume organizácie Cochrane (Arowojolu, AO. *et al.*, 2012), v ktorom sa vyhodnocovala účinnosť kombinovanej perorálnej antikoncepcie pri akné, sa zistilo, že pokiaľ ide o rozdiely v porovnávacjej účinnosti antikoncepcie, údaje boli príliš obmedzené na to, aby bolo možné uskutočniť akékoľvek dôveryhodné porovnanie. Na základe najlepších dostupných dôkazov však autori dospeli k záveru, že liek obsahujúci cyproterónacetát zlepšil akné viac ako liek obsahujúci levonorgestrel, že liek s cyproterónacetátom viedol k lepším výsledkom akné ako liek s dezogestrelom, ale výsledky jednotlivých štúdií boli rozporuplné, a napokon že liek obsahujúci drospirenón bol účinnejší ako liek obsahujúci norgestimát alebo nomegestrolacetát, ale menej účinný ako liek s cyproterónacetátom.

e. Antikoncepčný účinok

Antikoncepčný účinok CPA/EE (2 mg/0,035 mg) sa v čase udelenia povolenia na trh skúmal vo viacerých štúdiách. Celkový Pearllov index pre CPA/EE (2 mg/0,035 mg) vo veľkom klinickom skúšaní bol 0,12 s horným limitom 95 % spoľahlivosti 0,44. Výpočty spĺňali požiadavky na presnosť podľa usmernenia o klinickom skúšaní steroidných antibiotík u žien.²

² Usmernenie o klinickom skúšaní steroidnej antikoncepcie u žien. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1., (2005).

Tabuľka 1 Pearlov index na základe údajov z klinického skúšania týkajúceho sa CPA/EE (2 mg/0,035 mg) (štúdia 8186, Aydinlik *et al.*, 1990)

	Zlyhanie metódy	Celkovo
počet cyklov	20 746*	21 196
počet gravidít	0	2
Pearlov index	0	0,1226647
obojsmerný 95 % interval spoľahlivosti	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

* Vypočítané ako celkový počet cyklov (n = 21 196) mínus počet cyklov (n = 450), v ktorých bola vynechaná dávka lieku.

Antikoncepčný účinok CPA/EE (2 mg/0,035 mg) sa okrem toho skúmal v štúdii európskeho aktívneho dohľadu (EURAS). Porovnaním Pearlových indexov v štúdii EURAS sa zistilo, že Pearlov index pre CPA/EE (2 mg/0,035 mg) je 0,37 (95 % IS 0,19 – 0,65), čo je porovnateľné s Pearlovým indexom získaným pre povolenú kombinovanú antikoncepciu (ktorý sa pohybuje v rozmedzí 0,48 až 0,63).

Záver v súvislosti s účinnosťou

Výbor PRAC posúdil všetky kumulatívne údaje o účinnosti a bezpečnosti predložené pre indikácie akné a seborey, hirsutizmu a alopecie. Zbral do úvahy aj dostupné údaje o hormonálnom antikoncepčnom účinku liekov obsahujúcich CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Výbor PRAC je toho názoru, že prínosy liekov obsahujúcich CPA/EE (2 mg/0,035 mg) sú aj naďalej väčšie ako riziká spojené s ich užívaním pri liečbe stredne závažného až závažného akné spojeného s citlivosťou na androgén (so seboreou alebo bez nej) a/alebo hirsutizmom u žien v reprodukčnom veku. Na liečbu akné sa tieto lieky majú používať až po tom, ako zlyhala lokálna liečba alebo systémová antibiotická liečba. Čo sa týka alopecie, výbor PRAC vzhľadom na veľmi obmedzené údaje dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika nie je priaznivý, a preto by sa tieto lieky už viac nemali používať pri tejto terapeutickej indikácii.

Opatrenia na minimalizáciu rizika

V rámci opatrení na minimalizáciu rizika výbor PRAC schválil aktualizovanú indikáciu, pričom zbral do úvahy všetky údaje a jasne vymedzil choroby, na ktoré sú tieto lieky indikované.

Pokiaľ ide o riziká VTE a ATE, výbor PRAC usúdil, že je potrebné zaistiť, aby sa pri všetkých povolených liekoch uvádzali všetky relevantné informácie o bezpečnom používaní týchto liekov, a preto schválil znenie všetkých príslušných častí, ktoré sa týkajú rizika VTE/ATE.

Výbor PRAC schválil oznámenie zdravotníckym pracovníkom, ktorým oznámi zdravotníckym pracovníkom výsledok tohto preskúmania, oboznámi ich s aktualizovanou indikáciou a upozorní na riziko tromboembolických príhod.

Výbor PRAC sa takisto zhodol na potrebe predloženia plánu riadenia rizík, pretože pre tieto lieky neexistuje plán riadenia rizík na úrovni EÚ.

Výbor PRAC navyše požiadal, aby bol v rámci predloženia plánu riadenia rizík predložený protokol štúdie o používaní lieku, v ktorej by sa lepšie opísali postupy predpisovania týchto liekov pri typickom klinickom používaní v reprezentatívnych skupinách predpisujúcich osôb a vyhodnotili hlavné dôvody predpisania.

Výbor PRAC ďalej požiadal, aby sa v rámci predloženia plánu riadenia rizík predložil protokol štúdie PASS na vyhodnotenie účinnosti činností v oblasti minimalizácie rizika.

Výbor PRAC napokon požiadal, aby sa v rámci predloženia plánu riadenia rizík predložil vzdelávací materiál pre predpisujúce osoby o rizikách VTE a ATE, ako aj vzdelávací materiál pre pacientov s informáciami o symptómoch VTE a ATE. To bol aj jeden z hlavných bodov, ktoré výboru PRAC odporučila skupina expertov.

Pomer prínosu a rizika

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich cyproterónacetát/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) je aj naďalej priaznivý, pretože prínosy sú stále väčšie ako riziká spojené s ich užívaním pri liečbe stredne závažného až závažného akné spojeného s citlivosťou na androgén (so seboreou alebo bez nej) a/alebo hirsutizmom u žien v reprodukčnom veku. Na liečbu akné sa tieto lieky majú používať až po tom, ako zlyhala lokálna liečba alebo systémová antibiotická liečba. Výbor PRAC ďalej konštatoval, že tieto lieky majú hormonálne antikoncepčné účinky, preto je ich súbežné užívanie s inou hormonálnou antikoncepciou kontraindikované. Výbor PRAC navyše schválil aj ďalšie zmeny v informáciách o lieku, ďalšie činnosti dohľadu nad liekmi a opatrenia na minimalizáciu rizika zamerané na zníženie rizika tromboembolických príhod. Čo sa týka alopecie, výbor PRAC vzhľadom na všetky dostupné údaje o bezpečnosti, najmä v súvislosti s rizikom závažných tromboembolických príhod, a na veľmi obmedzené údaje o účinnosti dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika nie je priaznivý, a preto by sa tieto lieky už viac nemali používať pri tejto terapeutickej indikácii.

Celkový záver a podmienky povolenia na uvedenie na trh

Výbor PRAC preskúmal záležitosť v súlade s priloženou správou o posúdení predloženého podnetu a odporúča:

- a. aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh sponzorovali štúdiu o bezpečnosti lieku po uvedení na trh spolu s následným vyhodnotením výsledkov tejto štúdie;
- b. aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh prijali opatrenia na minimalizáciu rizika;
- c. aby sa zmenili povolenia na uvedenie na trh.

Výbor PRAC usúdil, že výsledok tohto preskúmania ju potrebné oznámiť prostredníctvom priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom.

Výbor PRAC takisto odporučil, aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil úplný plán riadenia rizík do 3 mesiacov po prijatí rozhodnutia v tomto postupe. Ako súčasť plánu riadenia rizík sa má predložiť protokol štúdie o používaní lieku, v ktorej by sa lepšie opísali postupy predpisovania týchto liekov pri typickom klinickom používaní v reprezentatívnych skupinách predpisujúcich osôb a vyhodnotili hlavné dôvody predpisania.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich cyproterónacetát/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) pri liečbe stredne závažného až závažného akné spojeného s citlivosťou na androgén (so seboreou alebo bez nej) a/alebo hirsutizmom u žien v reprodukčnom veku je aj naďalej priaznivý pod podmienkou uplatnenia obmedzení, pridania upozornení a uskutočnenia ďalších zmien v informáciách o lieku, uskutočnenia ďalších činností dohľadu nad liekmi a prijatia ďalších opatrení na minimalizáciu rizika, ktoré boli schválené.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC zvážil postup podľa článku 107 písm. i) smernice č. 2001/83/ES pre lieky obsahujúce cyproterónacetát/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg);

- výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje z klinických štúdií, farmakoepidemiologických štúdií, publikovanej literatúry, skúseností s bezpečnosťou po uvedení liekov obsahujúcich cyproterónacetát/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) na trh, ako aj dokumenty predložené zainteresovanými stranami najmä v súvislosti s rizikom tromboembolických príhod;
- výbor PRAC potvrdil známe riziko tromboembólie pri používaní liekov obsahujúcich cyproterónacetát/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) a odporučil jasne uviesť symptómy tromboembolických príhod, ako aj rizikové faktory tromboembolických príhod;
- výbor PRAC posúdil aj všetky kumulatívne údaje o účinnosti a bezpečnosti predložené pre indikácie akné a seborey, hirsutizmu a alopecie;
- výbor PRAC zbral do úvahy aj dostupné údaje o hormonálnom antikoncepčnom účinku liekov obsahujúcich cyproterónacetát/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg);
- výbor PRAC je toho názoru, že prínosy liekov obsahujúcich cyproterónacetát/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) sú aj naďalej väčšie ako riziká spojené s ich užívaním pri liečbe stredne závažného až závažného akné spojeného s citlivosťou na androgén (so seboreou alebo bez nej) a/alebo hirsutizmom u žien v reprodukčnom veku. Na liečbu akné sa tieto lieky majú používať až po tom, ako zlyhala lokálna liečba alebo systémová antibiotická liečba;
- výbor PRAC takisto usúdil, že vzhľadom na v súčasnosti dostupné údaje o bezpečnosti musia byť na to, aby sa zachoval priaznivý pomer prínosu a rizika pri uvedených indikáciách, lieky obsahujúce cyproterónacetát/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) kontraindikované u pacientok s venóznou trombózou v anamnéze alebo s dedičnou predispozíciou na toto ochorenie. Výbor PRAC ďalej zdôraznil, že tieto lieky sa nemajú podávať súbežne s inou hormonálnou antikoncepciou. Výbor PRAC takisto odporučil ďalšie zmeny v informáciách o lieku vrátane požiadavky, aby sa pravidelne posudzovala nutnosť pokračovania liečby vzhľadom na to, že doba do ustúpenia symptómov je minimálne tri mesiace;
- výbor PRAC takisto dospel k záveru, že je potrebné prijať ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika, napríklad informácie pre pacientov a zdravotníckych pracovníkov. Uvažovalo sa aj o štúdiu o používaní lieku, v ktorej by sa opísali postupy predpisovania týchto liekov pri typickom klinickom používaní v reprezentatívnych skupinách predpisujúcich osôb. Výbor PRAC ďalej požiadal, aby sa uskutočnila štúdia PASS na vyhodnotenie účinnosti činností v oblasti minimalizáciu rizika;
- čo sa týka alopecie, výbor PRAC vzhľadom na všetky dostupné údaje o bezpečnosti, najmä v súvislosti s rizikom závažných tromboembolických príhod, a na veľmi obmedzené údaje o účinnosti dospel v súlade s článkom 116 smernice č. 2001/83/ES k záveru, že pomer prínosu a rizika nie je priaznivý, a preto by sa tieto lieky už viac nemali používať pri tejto terapeutickú indikácii;

výbor PRAC v súlade s článkom 107 písm. j) bod 3) smernice č. 2001/83/ES väčšinovým rozhodnutím odporúča:

- a. aby držiteľia povolenia na uvedenie na trh sponzorovali štúdiu o bezpečnosti lieku po uvedení na trh spolu s následným vyhodnotením výsledkov tejto štúdie, ako aj štúdiu o používaní lieku (pozri prílohu IV – Podmienky povolení na uvedenie na trh);
- b. aby držiteľia povolenia na uvedenie na trh prijali opatrenia na minimalizáciu rizika;
- c. aby sa povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce cyproterónacetát/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) (pozri prílohu I) zmenili (v súlade so zmenami v informáciách o lieku uvedených v prílohe III).

Pozícia koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh po preskúmaní odporúčania výboru PRAC zo 16. mája 2013 podľa článku 107 písm. k) body 1) a 2) smernice č. 2001/83/ES prijala pozíciu v súvislosti so zmenou podmienok povolení na uvedenie liekov obsahujúcich cyproterónacetát/etinylestradiol (2 mg/0,035 mg) na trh, pre ktoré sú príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov uvedené v prílohe III a ktoré podliehajú podmienkam stanoveným v prílohe IV.