

## **Priloga II**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet  
z zdravili pod določenimi pogoji**

## **Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili pod določenimi pogoji**

CMDh se je po preučitvi priporočila, ki ga je za zdravila, ki vsebujejo ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), dne 16. maja 2013 izdal PRAC, strinjal s priporočilom, ki je navedeno v nadaljevanju:

### **Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg)**

Januarja 2013 se je francoska agencija za zdravila (ANSM) odločila, da bo v treh mesecih s francoskega trga začasno umaknila zdravila, ki vsebujejo ciproteron acetat/etinilestradiol (CPA/EE) (2 mg/0,035 mg). ANSM je presodila, da je tveganje za vensko in arterijsko tromboembolijo (VTE in ATE) večje od koristi zdravil pri zdravljenju aken.

Na podlagi zgoraj navedenega je Francija 4. februarja 2013 v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES<sup>1</sup> zaprosila PRAC, naj preuči zgoraj omenjene zadržke v zvezi s tromboembolijo in njen vpliv na razmerje med tveganji in koristmi za zdravila, ki vsebujejo ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), ter poda mnenje glede ukrepov, potrebnih za zagotovitev varne in učinkovite uporabe, in o tem, ali bi bilo treba dovoljenja za promet s temi zdravili ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali preklicati. Ciproteron acetat deluje antiandrogeno, tako da zavira androgene receptorje. Poleg tega zavira sintezo androgenov z negativnim povratnim učinkom na os hipotalamus – hipofiza – jajčniki. Zdravilo je bilo leta 1985 najprej odobreno v Nemčiji, nato pa še v ostalih državah EU. Besedilni opis indikacije za zdravila, ki vsebujejo ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), se v posameznih državah članicah EU razlikuje. Na splošno so zdravila, ki vsebujejo ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), odobrena za zdravljenje simptomov androgenizacije pri ženskah, na primer hujših oblik aken, seboreje in blažjih oblik hirsutizma. V nekaterih državah članicah so odobrena tudi za androgeno alopecijo.

Kombinacija ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) obenem deluje tudi kot hormonsko kontracepcijsko sredstvo.

Zdravila, ki vsebujejo ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), dokazano povečujejo tveganje za tromboembolične dogodke (TED). Julija 2002 je delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) razpravljala o povečanem tveganju za vensko tromboembolijo (VTE) in arterijsko tromboembolijo (ATE) ter zaključila, da bi bilo treba uporabo zdravil, ki vsebujejo ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), ob upoštevanju tromboemboličnih dogodkov omejiti. Besedilo, ki ga je odobrila delovna skupina, se v celoti uporablja samo v 11 državah članicah.

Tromboembolični dogodki so neželeni dogodki, ki običajno prizadenejo veno noge (globoka venska tromboza). Če se ne postavi diagnoze in začne zdravljenja ali če se tromboza ne kaže z jasnimi simptomi, lahko strdek potuje navzgor v pljuča (pljučna embolija) ali možgane (možganska embolija). Napačna diagnoza je stvarna možnost, saj se TED kaže z razpršenimi simptomi in se redko pojavi pri populaciji zdravih mladih žensk. VTE je lahko smrtna v 1–2 % primerov.

Znani dejavniki tveganja za VTE vključujejo VTE v anamnezi, nosečnost, poškodbo, kirurški poseg, imobilizacijo (npr. po kirurškem posegu ali daljših poletih), debelost in kajenje (tj. vse primere protrombotičnega stanja). Tveganje povečujejo tudi nekatere dedne trombofilne bolezni. Zato je v

<sup>1</sup> Francosko poročilo o oceni zdravila, februar 2013. Razlogi za sproženje postopka po členu 107i Direktive 2001/83/ES za ciproteron/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), ki jih je predstavila ANSM, Francija.

informacije o zdravilih vključeno priporočilo o preverjanju osebne in družinske anamneze VTE, preden se predpiše zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol (npr. kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva).

Dokazano je bilo, da je tveganje za VTE največje prvo leto po začetku jemanja hormonskih kontracepcijskih sredstev ali ko jih ženska začne ponovno jemati po več kot enomesečni prekinitvi (Dinger *et al.*, 2007). Visoko tveganje na začetku (med prvim letom) se kasneje zmanjša na konstantno nižjo raven.

Za zdravljenje aken se pri blažjih do zmernih oblikah brez hiperandrogenizacije uporabljajo lokalna zdravila. Med njimi so benzoilperoksid, retinoidi, antibiotiki, salicilna kislina in azelainska kislina. Zmerne do hude oblike aken je alternativno mogoče dolgoročno zdraviti z antibiotiki (lokalno ali sistemsko), keratolitiki in retinoidi (lokalno ali sistemsko, pri čemer obstaja tveganje za teratogenost, zato so potrebni ukrepi za preprečevanje nosečnosti ter redno preverjanje delovanja jeter). Prav tako obstajajo druga alternativna farmakološka zdravljenja za resne simptome androgenizacije (zlasti hirsutizem).

### **Klinična varnost**

PRAC je preučil vse razpoložljive podatke iz kliničnih študij, farmakoepidemioloških študij in objavljene literature, izkušnje v zvezi z varnostjo zdravil, ki vsebujejo ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), v obdobju trženja ter tudi dokumentacijo, ki so jo predložile zainteresirane strani, zlasti v zvezi s trombemboličnimi dogodki.

#### **a. Trombembolični dogodki**

##### *Klinične študije*

Za oceno venskih in arterijskih trombemboličnih učinkov iz kliničnih študij s CPA/EE so v nadaljevanju obravnavane samo klinične študije, v katerih so zabeležili neželene učinke.

Imetnik dovoljenja za promet z originalnim zdravilom je finančno podprl izvedbo 10 kliničnih preskušanj III. faze za pridobitev podatkov o varnosti tovrstnih zdravil. Skupno število bolnic, ki so bile v študijah izpostavljene zdravilu, je bilo 2 455.

Razen v poročilu o študiji AI58 v 10 kliničnih preskušanjih s CPA/EE (2 mg/0,035 mg), ki jih je podprl imetnik dovoljenja za promet, pri bolnicah niso zabeležili primerov VTE ali ATE. V študiji AI58 se je VTE razvila pri eni bolnici, ki je prejela CPA/EE.

Imetnik dovoljenja za promet je sistematično pregledal znanstveno literaturo (presečni datum: 14. februar 2013) o kliničnih študijah v zvezi s srčno-žilnimi boleznimi in CPA/EE (2 mg/0,035 mg) v podatkovnih zbirkah MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File in BIOSIS Previews. V nobeni od 118 obravnavanih kliničnih študij, opisanih v znanstveni literaturi, med potekom študije niso poročali o venskih ali arterijskih trombemboličnih/srčno-žilnih dogodkih.

##### *Študije spremljanja varnosti v obdobju trženja*

Trenutno potekata dve obsežni študiji spremljanja varnosti v obdobju trženja, v katerih pridobivajo naključne podatke o uporabi zdravil, ki vsebujejo CPA/EE (2 mg/0,035 mg). V študijah (INAS-OC in INAS-SCORE) proučujejo varnost kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev YAZ (3 mg drospirenona/0,020 mg etinilestradiola) oziroma Qlaira (dienogest/estradiol valerat, shema z zmanjševanjem odmerka). V primerjalnih krakih teh študij uporabljajo hormonska sredstva, ki vsebujejo CPA/EE (2 mg/0,035 mg). V obeh študijah so vse vključene ženske, ki so prejele recept za peroralna kontracepcijska sredstva, povprašali o razlogih za predpis recepta ob izhodišču (potem ko so

prejele recept). Zaradi opazovalne narave teh dveh študij, v katerih primerjajo kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva, ki so bila na novo dana na trg, s primerjalno skupino, v primerjalni skupini ni bilo omejitev glede specifičnih peroralnih hormonskih kombinacij. Zdravstveni delavci so v študiji vključili uporabnice CPA/EE (2 mg/0,035 mg) zaradi dejstva, da se v mnogih evropskih državah kombinacija CPA/EE (2 mg/0,035 mg) omenja kot kontracepcijsko sredstvo pri ženskah, ki potrebujejo zdravljenje zaradi težav s kožo, povezanih z androgeni.

#### *INAS-OC*

INAS-OC je prospektivna neintervencijska študija z aktivnim spremljanjem, ki je bila zasnovana za oceno tveganja pri kratkoročni in dolgoročni uporabi kontracepcije YAZ (3 mg drospirenona/0,020 mg etinilestradiola) in Yasmin (3 mg drospirenona/0,030 mg etinilestradiola) ter peroralnih kontracepcijskih sredstev in CPA/EE (2 mg/0,035 mg) in so jo izvedli v 6 evropskih državah ter v Združenih državah. Primarni opazovani izidi so bili srčno-žilni dogodki, zlasti pojavnost VTE in ATE med uporabo peroralne kontracepcije. V študijo je bilo skupno vključenih 1 672 uporabnic sredstev, ki vsebujejo CPA/EE (2 mg/0,035 mg), s čimer so predstavljale 7,5 % celotne proučevane populacije.

V tej študiji je približno 60 % žensk, ki so jim predpisali sredstva, ki vsebujejo CPA/EE, na vprašalniku ob začetku študije izrecno navedlo, da so recept za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) prejele zaradi aken in/ali sindroma policističnih jajčnikov (polycystic ovary syndrome – PCOS). To se je zgodilo kljub temu, da so z merili za izbor sodelujočih v študiji želeli pretežno vključiti bolnice, pri katerih bi bila primarni razlog za obisk zdravnika kontracepcija. Dejstvo, da so se ženske spomnile na povezavo z aknam/PCOS, kaže na to, da je bila potreba po zdravljenju kožnih obolenj/hiperandrogenizma pri posameznih ženskah posebej obravnavana med obiskom zdravnika in je bila glavni razlog za predpis recepta za CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

#### *INAS-SCORE*

Študijo INAS-SCORE so začeli izvajati po začetku trženja zdravila Qlaira (dienogest/estradiol valerat, shema z zmanjševanjem odmerka) v Evropi (septembra 2009) in ZDA (oktobra 2010), gre pa za prospektivno neintervencijsko študijo varnosti po odobritvi dovoljenja za promet, ki so jo izvedli v Avstriji, Franciji, Nemčiji, Italiji, na Poljskem, Švedskem, v Združenem kraljestvu in Združenih državah. Študija (ki trenutno še poteka) je namenjena oceni tveganja pri kratkoročni in dolgoročni uporabi kontracepcijskih tablet Qlaira (dienogest/estradiol valerat, shema z zmanjševanjem odmerka) in peroralnih kontracepcijskih sredstev, vključno s CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

V študijo je vključenih skupno 1 094 uporabnic sredstev, ki vsebujejo CPA, s čimer po podatkih iz 6. vmesnega poročila študije, ki še poteka, predstavljajo 5,5 % celotne proučevane populacije.

V tej študiji se je skoraj 67 % žensk, ki so jim predpisali sredstva, ki vsebujejo CPA, po pogovoru z zdravstvenim delavcem spomnilo, da so posamezen recept prejele za akne in/ali PCOS, kar kaže na to, da so bile med posvetom obravnavane težave s kožo, ki so bile navedene kot glavni razlog za predpis recepta za CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Imetnik dovoljenja za promet je izpostavil, da podatki iz teh dveh študij kažejo, da so tudi v primerih, ko je bila glavni razlog za posvet z zdravnikom skoraj zagotovo kontracepcija, bolnice lahko 63 % receptov za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) povezale z aknam in/ali drugimi hiperandrogenimi stanji. Da bi ugotovili dejanski delež teh receptov, bi morali o tem neposredno povprašati zdravnike, ki so jih predpisali. Ker v nobeni od študij niso zbrali tovrstnih podatkov, je treba te pomanjkljivosti pri zasnovi upoštevati pri razlaganju rezultatov.

## Kohortne študije

Imetnik dovoljenja za promet je predložil pregled 6 kohortnih študij (pri čemer je za 2 priložil tudi analize primerov s kontrolami) in 7 študij primerov s kontrolami, v katerih so ocenjevali tveganje za VTE, povezano s CPA/EE, in eno kohortno študijo, v kateri so ocenjevali tveganje za ATE, povezano s CPA/EE. V teh študijah so tveganje za VTE pri uporabnicah CPA/EE primerjali s tveganjem za VTE pri tistih, ki ne uporabljajo tovrstnih sredstev, in tistih, ki uporabljajo različne vrste kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev. Podatki o varnosti v primerjavi z zdravili, ki so registrirana za zdravljenje aken/hirzutizma/PCOS, niso bili predloženi.

Nobena predložena študija ne vsebuje podatkov o stopnji smrtnih primerov zaradi VTE med uporabnicami CPA/EE, z izjemo študije Seaman 2003, ki navaja, da se noben od 179 dogodkov VTE, vključno s 23 dogodki med uporabnicami CPA/EE (2 mg/0,035 mg), ni končal s smrtnim izidom.

Tveganje za VTE pri uporabi CPA/EE (2 mg/0,035 mg) so ocenjevali v več opazovalnih študijah. Študije so pokazale znatne razlike v relativnem tveganju v primerjavi z neuporabo ali uporabo drugih kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev ter v absolutnem tveganju za VTE. Prve študije so pokazale, da je tveganje za (idiopatsko) VTE pri uporabnicah CPA/EE večje kot pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev, ki vsebujejo levonorgestrel, oziroma konvencionalnih kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev z nizko vsebnostjo estrogena ( $< 50 \mu\text{g}$ ) (Vasilakis-Scaramozza in Jick, 2001, Seaman *et al.*, 2003). V kasnejših študijah (Lidegaard *et al.*, 2003, Seaman *et al.*, 2004) – v drugi so obravnavali vprašanje sočasnih dejavnikov – so ugotovili, da absolutno tveganje za VTE med ženskami, ki jemljejo CPA/EE, ni znatno večje kot pri ženskah, ki jemljejo kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva. Novejše študije, v katerih so ocenjevali tveganje za VTE pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev in CPA/EE (vključno z Lidegaard, 2009 in Hylckama, 2009), so imele velike metodološke pomanjkljivosti (manjkajoči podatki za sočasne dejavnike), zaradi katerih je vprašljiva zanesljivost zaključkov. Poleg tega se vzorci uporabe CPA/EE in kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev za peroralno kontracepcijo lahko zelo razlikujejo.

Pri kombinaciji CPA/EE (2 mg/0,035 mg), ki je indicirana za zdravljenje bolezni, povezanih z androgeni, na primer aken, obstaja večja verjetnost za prekinitev in ponoven začetek zdravljenja, saj je na nalepki navedeno, da se lahko zdravljenje z zdravilom prekine, ko se simptomi izboljšajo, in ponovno začne, če se ti ponovno pojavijo. Kot so pokazali novejši podatki, sta ponoven začetek zdravljenja ali zamenjava kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev po prekinitvi jemanja povezana s povečanim tveganjem. Na splošno ni na voljo nobenega trdnega dokaza, da je tveganje za VTE pri CPA/EE (2 mg/0,035 mg) večje kot pri kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstvih, vključno tistih, ki vsebujejo levonorgestrel.

Epidemiološke študije kažejo na obstoj povezave med uporabo kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev na splošno in povečanim tveganjem za arterijske trombotične in trombembolične bolezni, kot je srčni infarkt, ter cerebrovaskularne dogodke. Omenjeni dogodki so redki. Arterijski trombembolični dogodki so lahko življenjsko nevarni oziroma se lahko končajo s smrtnim izidom. O arterijskih trombotičnih in trombemboličnih boleznih pri uporabi CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ali samega ciproteron acetata je na voljo malo podatkov. V nedavni študiji (Lidegaard, 2012) so analize, v katerih so primerjali relativno tveganje za trombotično kap in srčni infarkt pri uporabi različnih progestinov, vključno z levonorgestrelom, in pri neuporabi, dale enake rezultate in niso pokazale razlik med različnimi progestini. Poleg tega primerjava CPA/EE (2 mg/0,035 mg) z neuporabo ne dosega statistične pomembnosti.

### *Poročanje v obdobju trženja*

Trombembolični dogodki so že znani redki neželeni učinki, povezani z uporabo zdravil, ki vsebujejo estrogen in progestogen, vključno s CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

Imetnik dovoljenja za promet z originalnim zdravilom je predložil dopolnjeno redno poročilo o varnosti zdravila (PSUR) za CPA/EE s podatki o trombemboličnih dogodkih. Glede na zadnje poročilo (poročevalno obdobje od 1. junija 2011–31. maja 2012, zaključek vnosa podatkov: 31. maj 2012) je pogostost poročanja o vseh (arterijskih, venskih in neopredeljenih) trombotičnih/trombemboličnih dogodkih, zabeleženih med poročevalnim obdobjem, znašala 1,3 na 100 000 žensk-let. Pri primerjavi s pogostostjo poročanja v prvih šestih poročevalnih obdobjih, ki je bila med 0,8 in 1,5 na 100 000 žensk-let, ni opazno povečanje splošne pogostosti poročanja o trombotičnih/trombemboličnih dogodkih. Pogostost poročanja je manjša kot pojavnost VTE, zabeležena v epidemioloških študijah.

V obdobju od začetka globalnega trženja CPA/EE (2 mg/0,035 mg) do 30. januarja 2013 je imetnik dovoljenja za promet iz virov z vsega sveta prejel poročila o 968 primerih (resnih (93 %) in ostalih (7 %) zdravniško potrjenih (85 %) in zdravniško nepotrjenih (15 %)) trombotičnih/trombemboličnih dogodkov pri ženskah, ne glede na njihovo naravo (arterijski, venski ali neopredeljeni). O enem od teh 968 primerov so poročali iz kliničnega preskušanja ME94162/AI58. Teh 968 primerov predstavlja 7 % vseh poročil o neželenih učinkih zdravila, ki so jih kumulativno prejeli do 30. januarja 2013 (n = skupno 13 875).

CPA/EE (2 mg/0,035 mg) so za odobreno indikacijo (tj. simptome androgenizacije) predpisali v 40 % primerov, za neodobreno indikacijo pa v 31 % primerov (kot kontracepcijsko sredstvo ali za menstrualne motnje). V 30 % primerov indikacija za predpis zdravila ni bila znana.

Skupna globalna stopnja spontanega poročanja za vse primere poročil o katerem koli trombotičnem/trombemboličnem dogodku je 1,3 na 100 000 žensk-let. Ocena temelji na izračunu, da je bilo po vsem svetu zdravilu izpostavljenih 75 417 345 žensk-let in da so z vsega sveta poročali o 968 primerih TED.

O starosti so poročali za 877 od 968 (90,6 %) bolnic. Bolnice so bile v času dogodka stare od 13 do 63 let (povprečje 27 let, mediana 25 let). 88 (9,1 %) poročil o neželenih učinkih je bilo povezanih z bolnicami, mlajšimi od 18 let, 639 (66 %) bolnic je bilo starih od 18 do 35 let, 150 (15,5 %) poročil pa je bilo povezanih z bolnicami, starejšimi od 35 let. O starosti niso poročali pri 91 (9,4 %) bolnicah.

O telesni masi in višini so poročali pri 258 (26,7 %) od 968 bolnic. ITM za te bolnice je bil med 15 in 54 (povprečje 24, mediana 23), medtem ko so ITM nad 30 kg/m<sup>2</sup> zabeležili v 33 (3,4 %) primerih.

O dogodkih so največkrat poročale bolnice, stare od 18–35 let (66 %). To ne pomeni večje pojavnosti pri tej starostni skupini, ampak zgolj višjo stopnjo poročanja, saj izpostavljenost bolnic ni bila podana v starostnih kategorijah.

### Sočasna uporaba drugih zdravil

V 879 (90,8 %) od 968 primerov TED je bila kombinacija CPA/EE (2 mg/0,035 mg) edini domnevni vzrok. Kombinacija CPA/EE (2 mg/0,035 mg) se pogosto uporablja v kombinaciji s ciproteronom 10 mg (CPA 10 mg) v različnih dnevniških odmerkih za povečanje antiandrogenih učinkov. Zato zbrani primeri poročil o TED iz virov z vsega sveta vključujejo tudi primere, ki so jih opazili v povezavi s CPA/EE (2 mg/0,035 mg) v kombinaciji s CPA 10 mg (n = skupno 48 [5 %] primerov). Kombinirano zdravljenje s CPA/EE in CPA 10 mg ima drugačen varnostni profil, kot je označeno pri CPA 10 mg.

Poleg tega je bila sočasna uporaba drugega hormonskega kontracepcijskega sredstva zabeležena kot dodaten domnevni vzrok v 21 (2,2 %) primerih TED, o katerih so poročali; 20 bolnic je sočasno uporabljalo različna kombinirana peroralna kontracepcijska sredstva, v enem primeru pa so poročali o uporabi intrauterinega vložka (IUV) (intrauterinega sistema, ki sprošča levonorgestrel).

Pri 20 (2,1 %) bolnicah so kot dodaten domnevni vzrok navedli tudi zdravila, kot so citalopram, talidomid, olanzapin, antineoplastična zdravila, natalizumab, metilprednizol natrijev sukcinat, antibiotiki in izotretinoin.

#### Primeri brez smrtnega izida

V 892 (92,1 %) od 968 primerov so poročali o TED, povezanih z uporabo CPA/EE (2 mg/0,035 mg), brez smrtnega izida, od tega je bilo 760 zdravniško potrjenih primerov. To pomeni, da je bila globalna stopnja spontanega poročanja 1,2 poročila o TED brez smrtnega izida na 100 000 žensk-let s CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

#### Primeri s smrtnim izidom

Skupno so o neželenih učinkih s smrtnim izidom poročali v 76 (7,9 %) od 968 primerov s trombemboličnimi dogodki; 66 poročil potrošnikov je bilo zdravniško potrjenih, 10 pa jih ni bilo.

To pomeni, da je bila globalna stopnja spontanega poročanja 0,10 poročila o TED s smrtnim izidom na 100 000 žensk-let s CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Med temi 76 poročili je bilo 67 (88,2 %) primerov, pri katerih so poročali o pljučni emboliji z ali brez globoke venske tromboze ali neopredeljene tromboze, v 8 (10,5 %) poročilih so navedli možganske dogodke, v 1 (1,3 %) primeru pa so poročali o dispneji, diseminirani intravaskularni koagulaciji in motnjah krvnega obtoka v povezavi z odpovedjo več organov, akutni odpovedi jeter, hepatični komi, odpovedi kostnega mozga, glivični sepsi, pljučnici in hematofagni histiocitozi pri ženski, ki je čezmerno uživala alkohol, akutni mieloični levkemiji, polikemoterapiji in antibiotičnem zdravljenju. V nobenem primeru niso poročali o ATE s smrtnim izidom.

#### Arterijski trombembolični dogodki

V skupno 52 (5,4 %) od 968 zabeleženih primerov so poročali o enem ali več arterijskih trombemboličnih dogodkih, povezanih z uporabo CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

To pomeni, da je bila stopnja poročanja 0,07 poročila o neželenih učinkih na 100 000 žensk-let s CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Ocena temelji na izračunu, da je bilo zdravilu izpostavljenih 75 417 345 žensk-let in da so z vsega sveta poročali o 52 arterijskih emboličnih in trombotičnih dogodkih.

V nobenem primeru niso poročali o ATE s smrtnim izidom.

#### Venski trombembolični dogodki

V skupno 789 (81,5 %) od 968 zabeleženih primerov so poročali o enem ali več venskih trombemboličnih dogodkih, povezanih z uporabo CPA/EE (2 mg/0,035 mg).

To pomeni, da je bila stopnja poročanja 1,05 poročila o neželenih učinkih na 100 000 žensk-let s CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Ocena temelji na izračunu, da je bilo zdravilu izpostavljenih 75 417 345 žensk-let in da so z vsega sveta poročali o 789 venskih emboličnih in trombotičnih dogodkih.

#### Podatki, prejeti po presečnem datumu 30. januar 2013

Po medijsko odmevnem začetku napotitvenega postopka so bila recipročno predložena številna poročila. Poleg 968 primerov TED, predstavljenih v glavni analizi, je imetnik dovoljenja za promet iz virov z vsega sveta zabeležil še skupno 175 primerov poročil o (resnih, zdravniško potrjenih (38,3 %,

n = skupno 67) in zdravniško nepotrjenih (61,7 %, n = skupno 108)) trombotičnih/trombemboličnih dogodkih (TED) vseh vrst (arterijski, venski ali neopredeljeni), ki so se pri ženskah pojavili v povezavi s CPA/EE (2 mg/0,035 mg). V 15 od teh 175 primerov so poročali o smrtnem izidu (4 zdravniško potrjena in 11 zdravniško nepotrjenih poročil potrošnikov).

Zadnje skupno število primerov TED, o katerih so poročali do 6. marca 2013, znaša 1 143.

Ocenjena skupna globalna stopnja spontanega poročanja za vse primere poročil o katerem koli trombemboličnem dogodku ob zaključku vnosa podatkov, 6. marca 2013, je 1,5 na 100 000 žensk-let, 1,4 poročila o TED brez smrtnega izida na 100 000 žensk-let in 0,1 poročila o TED s smrtnim izidom na 100 000 žensk-let s CPA/EE (91 smrtnih primerov (8 %) od skupno 1 143 primerov).

Zaključiti je mogoče, da so trombembolični dogodki znani neželeni učinki, povezani z uporabo sredstev, ki vsebujejo estrogen in progestogen. V krovnem dokumentu farmacevtske družbe (Core Company Data Sheet – CCDS) za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) je navedeno povečano tveganje za trombotične/trombembolične dogodke (ki se lahko v 1–2 % primerov končajo s smrtnim izidom).

Poleg tega je PRAC priporočil, da se v poglavje o motnjah krvnega obtoka doda informacije o zamenjavi ali ponovnem začetku zdravljenja. Še posebej je tveganje za VTE povečano prvo leto po začetku jemanja CPA/EE (2 mg/0,035 mg) ali ko ženska začne tablete ponovno jemati ali jih nadomesti z drugimi po najmanj enomesečni prekinitvi jemanja.

#### **b. Uporaba, ki ni skladna z indikacijami**

Uporaba, ki ni skladna z indikacijami, je bila opredeljena glede na terapevtske indikacije za CPA/EE (2 mg/0,035 mg), saj se besedilni opisi indikacij v povzetku glavnih značilnosti zdravila v posameznih državah razlikujejo glede na odziv nacionalnih pristojnih zdravstvenih organov na pregled zdravila, ki ga je leta 2002 izvedla delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP) Evropske agencije za zdravila.

Uporaba, ki ni skladna z indikacijami, se nanaša zlasti na predpisovanje CPA/EE (2 mg/0,035 mg) za namene kontracepcije pri bolnicah, ki ne potrebujejo zdravljenja aken. Pregledanih je bilo več podatkovnih zbirk.

Podatki o predpisovanju zdravila IMS so le delno uporabni, saj ne vključujejo kategorije „kontracepcija ob odsotnosti aken“. Poleg tega iz njih ni mogoče sistematično pridobiti informacij o zdravstveni anamnezi bolnice (npr. anamneza aken ali simptomov hiperandrogenizacije) ali kliničnih ugotovitev, saj zdravniki IMS načeloma posredujejo zgolj najbolj osnovne obvezne informacije. Te manjkajoče informacije bi bile ključne za ugotovitev pravih razlogov, zaradi katerih zdravniki izberejo eno zdravilo namesto drugega.

Promocijski podatki družbe Cegedim kažejo 32 % primerov uporabe samo za kontracepcijo, medtem ko longitudinalni podatki kažejo 3,4 % primerov uporabe samo za kontracepcijo; panelni podatki družbe Pharmalink za Nemčijo kažejo 53 % primerov uporabe za kontracepcijo, od tega so bile v 75 % primerov razlog za recept akne, v 25 % pa nekaj drugega.

Omeniti je treba, da sindrom policističnih jajčnikov (PCOS), ki ga zdravstveni delavci navajajo kot indikacijo, odraža uporabo CPA/EE za zdravljenje simptomov PCOS, povezanih z androgeni, na primer aken ali hirsutizma.

Podatki o predpisovanju IMS za Francijo (pregled razmerja med tveganji in koristmi s strani ANSM, 5. februar 2013) kažejo na to, da se zdravila, ki vsebujejo CPA/EE (2 mg/0,035 mg), predpisujejo za kontracepcijo.

Za ta namen je bilo izdanih 54 % od 60 % receptov, ki so jih predpisali splošni zdravniki (tj. 32,4 % vseh receptov), in 75 % od 36 % receptov, ki so jih predpisali ginekologi (27,8 % vseh receptov), kar kaže na to, da se okoli 60 % vseh receptov v Franciji za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) predpiše v povezavi s kontracepcijo, kar se lahko šteje za uporabo, ki ni skladna z indikacijami, saj je v Franciji odobrena samo indikacija za akne.

Dve obsežni študiji, ki potekata v obdobju trženja (INAS-OC in INAS-SCORE), zbirata naključne podatke o uporabi CPA/EE. V teh študijah proučujejo varnost kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev YAZ (3 mg drospirenona/0,020 mg etinilestradiola) oziroma Qlaira (dienogest/estradiol valerat, shema z zmanjševanjem odmerka). V primerjalnih krakih teh študij uporabljajo hormonska sredstva, ki vsebujejo CPA/EE.

V študijah so pridobili nekaj informacij v zvezi z uporabo CPA/EE (2 mg/0,035 mg) za namene kontracepcije.

V študiji INAS-OC so pri skupno 1 672 sodelujočih uporabnicah sredstev z vsebnostjo CPA, ki predstavljajo 7,5 % celotne proučevane populacije, zabeležili 28,1 % primerov uporabe za kontracepcijo. V tej študiji je približno 60 % žensk, ki so jim predpisali sredstva, ki vsebujejo CPA, na vprašalniku ob začetku študije izrecno navedlo, da so recept za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) prejele zaradi aken in/ali sindroma policističnih jajčnikov.

V študiji INAS-SCORE so pri skupno 1 094 uporabnicah sredstev z vsebnostjo CPA, ki predstavljajo 5,5 % celotne proučevane populacije, zabeležili 20,2 % primerov uporabe za kontracepcijo.

Podatki iz teh dveh študij kažejo, da so tudi v primerih, ko je bila glavni razlog za posvet z zdravnikom skoraj zagotovo kontracepcija, bolnice lahko 63 % receptov za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) povezale z aknami in/ali drugimi hiperandrogenimi stanji.

Očitno je, da je pri trenutno odobrenih indikacijah v EU prisotna uporaba, ki ni skladna z indikacijami. Po podatkih IMS iz leta 2012, ki jih je izdalo 16 evropskih držav, je delež receptov za CPA/EE (2 mg/0,035 mg), predpisanih za akne, med 0 in 54 % z mediano 9 %. PRAC je proučil vse zgoraj navedene podatke za zdravila, ki vsebujejo CPA/EE (2 mg/0,035 mg), in priporočil razjasnitev indikacije zdravila.

### ***Zaključki glede varnosti***

PRAC je na koncu proučil vse trenutno razpoložljive podatke o varnosti za zdravila, ki vsebujejo CPA/EE (2 mg/0,035 mg), in je menil, da bi morala biti tovrstna zdravila kontraindicirana pri bolnicah z anamnezo venske tromboze ali dedno predispozicijo zanjo. Prav tako je PRAC poudaril, da se tovrstna zdravila ne bi smela uporabljati sočasno z drugimi hormonskimi kontracepcijskimi sredstvi in da je treba redno preverjati potrebo po nadaljnjem zdravljenju ob upoštevanju, da so za izboljšanje simptomov potrebni najmanj trije meseci.

### **Klinična učinkovitost**

Zdravila, ki vsebujejo CPA/EE (2 mg/0,035 mg), imajo antiandrogene učinke. Učinke na hirsutizem in seborejo so pretežno proučevali v povezavi z zdravljenjem aken in/ali sindroma policističnih jajčnikov (PCOS).

Pri ženskah s kožnimi obolenji, povezanimi z občutljivostjo za androgene, so učinkovitost pri zmernih do hudih oblikah aken z ali brez seboreje in/ali hirsutizmu dokazali v več kot 30 sponzoriranih in nesponzoriranih preskušanjih, vključno s primerjalnimi preskušnji, nenadzorovanimi preskušnji in

pilotnimi študijami. Za izboljšanje simptomov so potrebni najmanj trije meseci, učinki pa so večji, če zdravljenje traja dlje časa.

#### **a. Zdravljenje hirsutizma**

Učinkovitost pri zdravljenju samo hirsutizma (večinoma pri bolnicah s PCOS) v primerjavi z drugimi zdravili so dokazali v 13 študijah. Nedavno objavljena študija, v kateri so primerjali CPA/EE (2 mg/0,035 mg) in drospirenon/EE ter dezogestrel/EE, je pokazala, da so bila po 6 mesecih ta zdravila enako učinkovita, po 12 mesecih pa so najmočnejši antiandrogeni učinek opazili pri kombinaciji CPA/EE (2 mg/0,035 mg), ki ji je sledila kombinacija drospirenon/EE, najšibkejši učinek pa pri kombinaciji dezogestrel/EE. To je bilo mogoče pričakovati zaradi razlik v antiandrogenih lastnostih ciproterona, drospirenona in dezogestrela. Ciproteron ima najmočnejši antiandrogeni učinek.

V pregled, ki ga je skupina Cochrane izvedla v zvezi z zdravljenjem hirsutizma, je bilo vključenih devet kliničnih študij. Samo v eni študiji so ocenjevali učinkovitost CPA/EE (2 mg/0,035 mg) v primerjavi s placebom. V tej študiji so opazili znatno subjektivno izboljšanje hirsutizma, vendar pa niso izvedli objektivnega ocenjevanja.

Pri primerjavi z drugimi možnostmi zdravljenja niso opazili kliničnih razlik v zvezi s hirsutizmom, ko so CPA/EE (2 mg/0,035 mg) primerjali z drugimi zdravili (spironolaktonom, finasteridom, analogi GnRH, ketokonazolom). Edina razlika v kliničnem izidu je bilo znatno izboljšanje rezultata na Ferriman-Gallweyevi (FG) lestvici po 12 mesecih, ko so ciproteron acetat primerjali s flutamidom.

#### **b. Seboreja**

Seborejo so pretežno ocenjevali v povezavi z aknami. Učinki CPA/EE (2 mg/0,035 mg) na simptome seboreje, kot sta mastna koža in lasje, se pojavijo po 3–4 ciklih zdravljenja, rezultati pa so boljši pri dolgotrajnem zdravljenju. Podobno kot pri zdravljenju aken so bili odstotki izboljšanja v posameznih študijah različni, saj so bili odvisni od uporabljenih metod za ocenjevanje učinkov.

#### **c. Androgena alopecija**

Podatki o učinkovitosti CPA/EE pri androgeni alopeciji so z izjemo podatkov o mehanizmu delovanja skopi, saj je bila izvedena le ena majhna študija (DeCecco L *et al.*, 1987), v kateri so opazili omejene koristne učinke.

#### **d. Akne brez androgenih lastnosti**

V zvezi z aknami brez androgenih lastnosti so v eni študiji CPA/EE primerjali s sistemskim antibiotikom tetraciklinom in opazili podobno učinkovitost (Greenwood, R. *et al.*, 1985). Dve študiji (A18566, 2004, Palombo-Kinne, E. *et al.*, 2009), v katerih so primerjali CPA/EE (2 mg/0,035 mg) s kombiniranim peroralnim kontracepcijskim sredstvom, ki je vsebovalo dienogest, in kombiniranim peroralnim kontracepcijskim sredstvom, ki je vsebovalo norgestimat, sta prav tako pokazali podobno učinkovitost.

V dveh študijah so CPA/EE (2 mg/0,035 mg) primerjali s kombinacijo levonorgestrel/EE (LNG/EE). Rezultati so pokazali, da je bila po 6 mesecih zdravljenja kombinacija CPA/EE (2 mg/0,035 mg) učinkovitejša in statistično znatno boljša od LNG/EE.

Zadnji pregled skupine Cochrane (Arowojolu, AO. *et al.*, 2012), ki je ocenjevala učinkovitost kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev pri aknah, je pokazal, da so podatki glede razlik v primerjalni učinkovitosti kontracepcijskih sredstev preveč omejeni za dokončne zaključke. Vendar pa so na podlagi najzanesljivejših razpoložljivih podatkov avtorji zaključili, da je zdravljenje s ciproteron

acetatom v večji meri izboljšalo akne kot zdravljenje z levonorgestrelom; da so bili izidi zdravljenja aken s ciproteron acetatom boljši od izidov zdravljenja z dezogestrelom, vendar so bili rezultati študij nasprotujoči; ter tudi da je bilo zdravljenje z drospirenonom učinkovitejše od zdravljenja z norgestimatom ali nomegestrol acetatom, vendar manj učinkovito od zdravljenja s ciproteron acetatom.

#### **e. Kontracepcijski učinek**

Kontracepcijski učinek CPA/EE (2 mg/0,035 mg) so proučevali v več študijah, ki so potekale v času odobritve dovoljenja. Skupni Pearlov indeks za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) v obsežni klinični študiji je bil 0,12 z zgornjo mejo 95-odstotnega intervala zaupanja 0,44. Izračuni so bili skladni z zahtevami po natančnosti, opredeljenimi v Smernicah za klinične raziskave steroidnih kontracepcijskih sredstev pri ženskah<sup>2</sup>.

**Razpredelnica 1 Pearlov indeks, ki temelji na podatkih za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) iz kliničnega preskušanja (Študija 8186, Aydinlik et al., 1990)**

|                                           | <b>Neučinkovitost metode</b> | <b>Skupaj</b>         |
|-------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| število ciklusov                          | 20 746*                      | 21 196                |
| število nosečnosti                        | 0                            | 2                     |
| Pearlov indeks                            | 0                            | 0,1226647             |
| dvostranski 95-odstotni interval zaupanja | 0; 0,2311345                 | 0,01485552; 0,4430523 |

\*izračunana kot skupno število ciklusov, n = 21 196, zmanjšano za število ciklusov, n = 450, pri katerih je bilo zdravilo izpuščeno.

Poleg tega so kontracepcijski učinek CPA/EE (2 mg/0,035 mg) raziskali tudi v evropski študiji z aktivnim spremljanjem (EURAS). Primerjava Pearlovih indeksov v študiji EURAS je pokazala, da je Pearlov indeks za CPA/EE (2 mg/0,035 mg) 0,37 (95-odstotni IZ 0,19–0,65), kar pomeni, da je primerljiv z indeksi, izračunanimi za odobrena kombinirana kontracepcijska sredstva (ki so med 0,48 in 0,63).

#### **Zaključki glede učinkovitosti**

PRAC je proučil vse kumulativne podatke o učinkovitosti in varnosti, ki so bili predloženi za indikacije aken in seboreje, hirsutizma in alopecije. Prav tako je upošteval razpoložljive podatke v zvezi s hormonskim kontracepcijskim učinkom zdravil, ki vsebujejo CPA/EE (2 mg/0,035 mg). PRAC je menil, da so koristi zdravil, ki vsebujejo CPA/EE (2 mg/0,035 mg), še naprej večje od z njimi povezanih tveganj pri zdravljenju zmernih do hudih oblik aken, povezanih z občutljivostjo za androgene (z ali brez seboreje), in/ali hirsutizma pri ženskah v rodnem obdobju. Za zdravljenje aken se lahko zdravila uporabljajo samo po neuspešnem lokalnem zdravljenju ali zdravljenju s sistemskimi antibiotiki. V zvezi z alopecijo je PRAC zaradi zelo omejenih podatkov o učinkovitosti zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi ni pozitivno, zato tovrstna zdravila ne bi smela biti več indicirana za to terapevtsko indikacijo.

#### **Ukrepi za zmanjšanje tveganja**

V okviru ukrepov za zmanjšanje tveganja je PRAC sprejel posodobljeno indikacijo v skladu z vsemi podatki in jasno opredelil zdravstvena stanja, za katera so tovrstna zdravila indicirana.

<sup>2</sup> Smernice za klinične raziskave steroidnih kontracepcijskih sredstev pri ženskah. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1., (2005).

Glede tveganja za VTE in ATE je PRAC menil, da je treba zagotoviti, da se pri vseh odobrenih zdravilih navedejo vse pomembne informacije o varni uporabi teh zdravil, zato je določil besedila za vsa poglavja, ki obravnavajo tveganje za VTE/ATE.

PRAC je odobril neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem (Direct Healthcare Professional Communication – DHPC), da se jih seznani z izidom tega pregleda ter posodobljeno indikacijo in da se jih opozori na tveganje za trombembolične dogodke.

PRAC se je dogovoril tudi, da je treba predložiti načrt za obvladovanje tveganja, saj za tovrstna zdravila ni na voljo načrta EU za obvladovanje tveganja.

Poleg tega je PRAC zahteval, da se v okviru načrta za obvladovanje tveganja predloži protokol študije uporabe zdravila, s katero bi bolje razjasnili prakse pri predpisovanju teh zdravil med običajno klinično uporabo pri reprezentativni skupini zdravstvenih delavcev, ki predpisujejo ta zdravila, in opredelili glavne razloge za predpis.

Prav tako je PRAC zahteval, da se v okviru načrta za obvladovanje tveganja predloži protokol študije varnosti zdravila v obdobju trženja (PASS), namenjene oceni učinkovitosti dejavnosti za zmanjšanje tveganja.

PRAC je zahteval tudi, da se v okviru načrta za obvladovanje tveganja predloži izobraževalno gradivo o tveganju za VTE in ATE za zdravstvene delavce, ki bodo predpisovali zdravilo, in gradivo za ozaveščanje bolnic o simptomih VTE in ATE. To je bil tudi eden glavnih predlogov, ki jih je odboru PRAC posredovala strokovna skupina.

### **Razmerje med koristmi in tveganji**

PRAC je zaključil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravila, ki vsebujejo ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), pozitivno, saj so koristi zdravil še naprej večje od z njimi povezanih tveganj pri zdravljenju zmernih do hudih oblik aken, povezanih z občutljivostjo za androgene (z ali brez seboreje), in/ali hirsutizma pri ženskah v rodnem obdobju. Za zdravljenje aken se lahko zdravila uporabljajo samo po neuspešnem lokalnem zdravljenju ali zdravljenju s sistemskimi antibiotiki. Poleg tega je PRAC ugotovil, da imajo ta zdravila hormonske kontracepcijske učinke, zato je njihova sočasna uporaba z drugimi hormonskimi kontracepcijskimi sredstvi kontraindicirana. PRAC se je dogovoril tudi o drugih spremembah informacij o zdravilu, dodatnih dejavnostih farmakovigilance in ukrepih za zmanjšanje tveganja, da bi zmanjšali tveganje za trombembolične dogodke. V zvezi z alopecijo je PRAC na podlagi vseh razpoložljivih podatkov o varnosti, zlasti v zvezi s tveganji za resne trombembolične dogodke, in zelo omejenih podatkov o učinkovitosti zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi ni pozitivno, zato tovrstna zdravila ne bi smela biti več indicirana za to terapevtsko indikacijo.

### **Splošni zaključki in pogoji dovoljenj za promet z zdravili**

Potem ko je PRAC proučil zadevo, kot je dokumentirano v priloženem poročilu o oceni napotitve, je priporočil:

- a. naj imetniki dovoljenj za promet sponzorirajo študijo o varnosti zdravila v obdobju trženja in nadaljnje vrednotenje rezultatov študije;
- b. naj imetniki dovoljenj za promet izvajajo ukrepe za zmanjšanje tveganja;
- c. spremembo dovoljenj za promet z zdravili.

PRAC je menil, da je treba izdati neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem (DHPC), da se jih seznani z izidom tega pregleda.

PRAC je priporočil tudi, da morajo imetniki dovoljenj za promet v 3 mesecih od sklepa v tem napotitvenem postopku predložiti celovit načrt za obvladovanje tveganja (RMP). V okviru RMP je treba predložiti tudi protokol študije uporabe zdravila, s katero bi bolje razjasnili prakse pri predpisovanju teh zdravil med običajno klinično uporabo pri reprezentativni skupini zdravstvenih delavcev, ki predpisujejo ta zdravila, in opredelili glavne razloge za predpisovanje.

PRAC je zaključil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravila, ki vsebujejo ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), pri zdravljenju zmernih do hudih oblik aken, povezanih z občutljivostjo za androgene (z ali brez seboreje), in/ali hirsutizma pri ženskah v rodnem obdobju še naprej pozitivno, če se upoštevajo dogovorjene omejitve, opozorila, druge spremembe informacij o zdravilu, dodatne dejavnosti farmakovigilance in dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja.

### **Podlaga za priporočilo PRAC**

Ob upoštevanju naslednjega:

- PRAC je obravnaval napotitev v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg);
- PRAC je preučil vse razpoložljive podatke iz kliničnih študij, farmakoepidemioloških študij in objavljene literature, izkušnje po začetku trženja v zvezi z varnostjo zdravil, ki vsebujejo ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), ter tudi vloge zainteresiranih strani, zlasti v zvezi s tveganjem za trombembolične dogodke;
- PRAC je potrdil že znano tveganje za trombembolijo, povezano z zdravili, ki vsebujejo ciproteron acetate/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), in priporočil, naj se jasno označijo simptomi trombemboličnih dogodkov ter tudi dejavniki tveganja za trombembolične dogodke;
- PRAC je proučil tudi vse kumulativne podatke o učinkovitosti in varnosti, ki so bili predloženi za indikacije aken in seboreje, hirsutizma in alopecije;
- PRAC je prav tako upošteval razpoložljive podatke v zvezi s hormonskim kontracepcijskim učinkom zdravil, ki vsebujejo ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg);
- PRAC je menil, da so koristi zdravil, ki vsebujejo ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), še naprej večje od z njimi povezanih tveganj pri zdravljenju zmernih do hudih oblik aken, povezanih s preobčutljivostjo za androgene (z ali brez seboreje), in/ali hirsutizma pri ženskah v rodnem obdobju. Za zdravljenje aken se lahko zdravila uporabljajo samo po neuspešnem lokalnem zdravljenju ali zdravljenju s sistemskimi antibiotiki;
- PRAC je menil tudi, da bi morala biti glede na trenutno razpoložljive podatke o varnosti za nadaljnjo zagotovitev ugodnega razmerja med koristmi in tveganji za zgoraj navedene indikacije zdravila, ki vsebujejo ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), kontraindicirana pri bolnicah z anamnezo venske tromboze ali dedno predispozicijo zanjo. Poleg tega je PRAC poudaril, da se ta zdravila ne smejo uporabljati sočasno z drugimi hormonskimi kontracepcijskimi sredstvi. PRAC je priporočil tudi nadaljnje spremembe informacij o zdravilu, vključno z opozorilom, da je treba redno preverjati potrebo po nadaljnjem zdravljenju ob upoštevanju, da so za izboljšanje simptomov potrebni najmanj trije meseci;

- PRAC je zaključil tudi, da so potrebni dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja, na primer informacije za bolnice in zdravstvene delavce. Prav tako je obravnaval študijo uporabe zdravila, s katero bi razjasnili prakse pri predpisovanju zdravil med običajno klinično uporabo pri reprezentativni skupini zdravstvenih delavcev. PRAC je zahteval izvedbo študije varnosti zdravila v obdobju trženja (PASS) za oceno učinkovitosti dejavnosti za zmanjšanje tveganja;
- v zvezi z alopecijo je PRAC na podlagi vseh razpoložljivih podatkov o varnosti, zlasti v zvezi s tveganji za resne trombembolične dogodke, in zelo omejenih podatkov o učinkovitosti v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi ni pozitivno, zato tovrstna zdravila ne bi smela biti več indicirana za to terapevtsko indikacijo;

je PRAC v skladu s členom 107j(3) Direktive 2001/83/ES z večino priporočil:

- a. naj imetniki dovoljenj za promet sponzorirajo študijo varnosti zdravila v obdobju trženja in nadaljnje vrednotenje rezultatov študije ter tudi študijo uporabe zdravila (glejte Prilogo IV – Pogoji dovoljenj za promet z zdravili);
- b. naj imetniki dovoljenj za promet izvajajo ukrepe za zmanjšanje tveganja;
- c. spremembo (skladno s spremembami informacij o zdravilu, kot je navedeno v Prilogi III) pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg) (glejte Prilogo I).

### **Stališče CMDh**

CMDh je na podlagi preučitve priporočila, ki ga je dne 16. maja 2013 v skladu s členom 107k(1) in (2) Direktive 2001/83/ES podal PRAC, sprejel stališče o spremembi pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo ciproteron acetate/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III, in pod pogoji, določenimi v Prilogi IV.