EVROPSKÁ
KOMISE

Stálé zastoupení ČR při EU
BRUSEL
Došlo: 29 -07- 2013
Ref. CAP I/SEB
Číslo: 3906
Přílohy: 4

V Bruselu dne 25.7.2013
C(2013) 4967 final

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 25.7.2013

týkající se registrací humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „cyproteroni acetas / ethinylestradiolum (2 mg/0,035 mg)“, v rámci článku 107i směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 25.7.2013

týkající se registrací humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „cyproteroni acetas / ethinylestradiolum (2 mg/0,035 mg)“, v rámci článku 107i směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků[1], a zejména na čl. 34 odst. 1 a článek 107i uvedené směrnice,

s ohledem na postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině přijatý dne 29. května 2013,

vzhledem k těmto důvodům:

(1) Humánní léčivé přípravky registrované členskými státy musí splňovat požadavky směrnice 2001/83/ES.

(2) Na základě vyhodnocení farmakovigilančních údajů týkajících se humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „cyproteroni acetas / ethinylestradiolum (2 mg/0,035 mg)“, byl zahájen postup podle článků 107i až 107k směrnice 2001/83/ES.

(3) Jelikož postup vychází z vyhodnocení farmakovigilančních údajů, Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv Evropské agentury pro léčivé přípravky vydal dne 16. května 2013 doporučení.

(4) Vzhledem k tomu, že se působnost postupu nevztahuje na žádné registrace, o nichž bylo rozhodnuto centralizovaným postupem podle hlavy II kapitoly 1 nařízení (ES) č. 726/2004[2], bylo doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv postoupeno koordinační skupině v souladu s čl. 107k odst. 1 směrnice 2001/83/ES.

---

1 Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.
2 Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1.

(5) V souladu s čl. 107k odst. 2 směrnice 2001/83/ES byl postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině předán Komisi. Závěrem tohoto postoje, jak je uveden v příloze II tohoto rozhodnutí, je, že by mělo být přijato rozhodnutí o změně registrací dotčených léčivých přípravků.

(6) Opatření stanovená tímto rozhodnutím jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

PŘIJALA TOTO ROZHODNUTÍ:

Článek 1

Dotčené členské státy změní na základě vědeckých závěrů uvedených v příloze II vnitrostátní registrace léčivých přípravků uvedených v příloze I.

Článek 2

Vnitrostátní registrace uvedené v článku 1 jsou založeny na změnách v souhrnu údajů o přípravku a v příbalové informaci uvedených v příloze III a podléhají podmínkám uvedeným v příloze IV tohoto rozhodnutí.

Článek 3

Při posuzování účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících „cyproteroni acetas / ethinylestradiolum (2 mg/0,035 mg)“, které nejsou uvedeny v příloze I, členské státy přihlédnou k vědeckým závěrům uvedeným v příloze II.

Článek 4

Toto rozhodnutí je určeno členským státům.

V Bruselu dne 25.7.2013.

Za Komisi
Paola TESTORI COGGI
generální ředitelka

ÚŘEDNĚ OVĚŘENÝ OPIS
Za generální tajemnici
Jordi AYET PUIGARNAU
ředitel spisovny
EVROPSKÁ KOMISE

Příloha I

Seznam názvů léčivých přípravků, lékové formy, koncentrace, způsob podání, držitelé rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Obsah (koncentrace)	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	Gynial GmbH Gablenzgasse 11/III 1150 Wien Austria	Alisma 2mg/35µg Filmtablette	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Rakousko	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Albert-Schweitzer-Gasse 3 1140 Wien Austria	Bellgyn "ratiopharm" 2 mg/ 0,035 mg - überzogene Tabletten	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Rakousko	Dermapharma GmbH, Türkenstraße 25/12 A-1090 Wien, Austria	Cyprotomin 2 mg/0,035 mg Filmtabletten	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Rakousko	Bayer Austria GmbH Herbststrasse 6-10 1160 Wien Austria	Diane mite - Dragees	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Rakousko	Dermapharm AG Lil-Dagover-Ring 7 82031 Grünwald Germany	Femogyn 2 mg/0,035 mg überzogene Tabletten	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Rakousko	Pelpharma Handels GmbH Stammhausstraße 31 1140 Wien Austria	Midane - Dragees	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání

Rakousko	Bayer Austria GmbH Herbststrasse 6-10 1160 Wien Austria	Minerva - Dragees	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Rakousko	Sandoz GmbH Biochemiestrase 10 6250 Kundl Austria	Xylia - Dragées	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Belgie	Mithra Pharmaceuticals S.A. Rue Saint Georges 5 4000 Liège Belgium	Chloe	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Belgie	Sandoz N.V. Telecom Gardens Medialaan 40 1800 Vilvoorde Belgium	Claudia-35	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Belgie	Mithra Pharmaceuticals S.A. Rue Saint Georges 5 4000 Liège Belgium	Daphne	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Belgie	Bayer N.V. Jan Emiel Mommaertslaan 14 B-1831 Machelen Belgium	Diane-35	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání

Belgie	Mylan BVBA/SPRL Terhulpsesteenweg 6A 1560 Hoeilaart Belgium	Elisamylan	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Belgie	3 DDD Pharma N.V. Diestersteenweg 349 3510 Hasselt Belgium	Gratiella 35	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Bulharsko	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane 35	0,035 mg 2,00 mg	Obalené tablety	Perorální podání
Bulharsko	Medico Uno Worldwide Ltd. 2 Grigori Afxentiou Street Larnaca 6023 Cyprus	Melleva	0,035 mg 2,00 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Bulharsko	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	Chloe	0,035 mg 2,00 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Česká republika	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	CHLOE	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Česká republika	Heaton k.s. Na Pankráci 332/14 14000 Praha 4Czech Republic	VREYA	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání

Česká republika	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	MINERVA	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Česká republika	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	DIANE-35	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Dánsko	Mithra Pharmaceuticals S.A. Rue Saint Georges 5 4000 Liège Belgium	Chloe	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Dánsko	Teva Denmark A/S Parallelvej 10-12 DK-2800 Kongens Lyngby Denmark	Cypretyl	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Dánsko	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane Mite	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Dánsko	Alternova A/S Lodshusvej 11 DK-4230 Skælskør Denmark	Dianova Mite	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Dánsko	Sandoz A/S Edvard Thomsens Vej 14 DK-2300 København S Denmark	Feminil mite	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání

Dánsko	Stragen Nordic A/S Helsingørsgade 8C DK-3400 Hillerød Denmark	Vreya	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Dánsko	Orifarm Generics A/S Postbox 69 Energivej 15 DK-5260 Odense S. Denmark	Zyrona	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Estonsko	Bayer Pharma AG D-13342 Berlin Germany	Diane	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Estonsko	Nycomed Sefa AS Jaama 55B 63308 Põlva Estonia	Femina	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Estonsko	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 DE-89079 Ulm Germany	Cypretil	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Finsko	Bayer Oy Pansiontie 47 FI-20210 Turku Finland	DIANE NOVA	2,00 mg 0,035mg	Tablety	Perorální podání
Finsko	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 DE-89079 Ulm Germany	CYPRETYL	2,00 mg 0,035mg	Tablety	Perorální podání

Finsko	Sandoz A/S Edvard Thomsens Vej 14 DK-2300 København S Denmark	FEMINIL	2,00 mg 0,035mg	Tablety	Perorální podání
Finsko	Stragen Nordic A/S Helsingørsgade 8C DK-3400 Hillerød Denmark	VREYA	2,00 mg 0,035mg	Tablety	Perorální podání
Francie	Bayer Santé 220, avenue de la Recherche 59120 Loos France	DIANE 35 µg, coated tablet	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Francie	Bayer Santé 220, avenue de la Recherche 59120 Loos France	MINERVA 35 µg	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Francie	Bayer Santé 220, avenue de la Recherche 59120 Loos France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL BAYER 35 µg	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Francie	Laboratoires Majorelle 80-82 rue Gallieni 92100 Boulogne Billancourt France	CYPROPHARM 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání

Francie	DCI Pharma 180 Rue Eugene Avinee 59120 Loos France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL DCI PHARMA 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Francie	EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS 12 rue Danjou le Quintet bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL EG 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Francie	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL RANBAXY 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Francie	Teva Sante 110 Esplanade du Général de Gaulle 92931 Paris la Defence France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL RATIOPHARM 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Francie	SANDOZ 49 avenue Georges Pompidou 92593 Levallois Perret Cedex France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL SANDOZ 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání

Francie	Teva Sante 110 Esplanade du Général de Gaulle 92931 Paris la Defence France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL TEVA 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Francie	Sanofi Aventis France 1-13 Boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL ZENTIVA 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Francie	ZYDUS France Parc d'Activités des Peupliers 25 rue des Peupliers 92000 Nanterre France	CYPROTERONE/ETHINYLESTRADIOL ZYDUS 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Francie	CHEMICAL FARMA 19-23 rue d'Hautpoul 75019 Paris France	ELLEACNELLE 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Francie	MYLAN SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint Priest France	EVEPAR 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Francie	EFFIK bâtiment "le Newton" 9-11 rue Jeanne Braconnier 92366 Meudon la Foret France	HOLGYEME 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání

Francie	Pierre Fabre Dermatologie 45, place Abel Gance F-92100 Boulogne France	LUMALIA 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Německo	Dermapharm AG Lil-Dagover-Ring 7 82031 Grünwald Germany	Cyproethinyl acis	0,035 mg 2,00 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Německo	Aristo Pharma GmbH Wallenroder Str. 8-10 13435 Berlin Germany	Jennifer 35 2 mg/0,035 mg Filmtabletten	0,035 mg 2,00 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Německo	Bayer Vital GmbH Kaiser-Wilhelm-Allee 51373 Leverkusen Germany	Diane-35 0,035mg/2mg überzogene Tablette	0,035 mg 2,00 mg	Obalené tablety	Perorální podání
Německo	Dermapharm AG Lil-Dagover-Ring 7 82031 Grünwald Germany	Cyproteronacetat/Ethinylestradiol Dermapharm 2 mg/0,035 mg überzogene Tablette	0,035 mg 2,00 mg	Obalené tablety	Perorální podání
Německo	Hexal Aktiengesellschaft Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Bella HEXAL 35 2 mg/0,035 mg überzogene Tablette	0,035 mg 2,00 mg	Obalené tablety	Perorální podání
Německo	Mylan dura GmbH Wittichstr. 6 64295 Darmstadt Germany	Juliette	0,035 mg 2,00 mg	Obalené tablety	Perorální podání

Německo	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 DE-89079 Ulm Germany	Attempta-ratiopharm 35 2 mg/0,035 mg überzogene Tablette	0,035 mg 2,00 mg	Obalené tablety	Perorální podání
Německo	Taurus Pharma GmbH Benzstr. 11 61352 Bad Homburg Germany	Ergalea 2,00/0,035 mg Filmtabletten	0,035 mg 2,00 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Německo	UCB Pharma GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim Germany	Moea Sanol 2 mg/0,035 mg überzogene Tabletten	0,035 mg 2,00 mg	Obalené tablety	Perorální podání
Řecko	Bayer Hellas ABEE Sorou 18-20 Maroussi Athens GR-15125 Greece	GYNOFEN 35	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Maďarsko	Pliva Hungária Kereskedelmi és Szolgáltató Kft. Rákóczi út 70-72 Budapest 1074 Hungary	Bellune Pliva	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Maďarsko	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání

Maďarsko	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Minerva	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Island	Bayer Pharma AG D-13342 Berlin Germany	Diane mite	2,00 mg 0,035mg	Tablety	Perorální podání
Island	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 DE-89079 Ulm Germany	Cypretyl	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Irsko	Generics (UK) Limited Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL United Kingdom	Cyproterone Acetate/Ethinylestradiol Tablets 2mg/0.035mg	2,00 mg 0,035mg	Tablety	Perorální podání
Irsko	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road Sandyford Dublin 18 Ireland	Dianette 2mg/35 microgram coated tablets.	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Itálie	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 20156 Milano (MI) Italy	DIANE	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání

Itálie	FIDIA Farmaceutici S.p.A. Via Ponte della Fabbrica 3/A 35031 Abano Terme (PD) Italy	VISOFID	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Lotyšsko	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	Chloe 35 micrograms/2 mg film-coated tablets	0,035 mg 2,00 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Lotyšsko	Takeda Pharma AS Jaama 55B 63308 Põlva Estonia	Femina 2 mg/35 micrograms coated tablets	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Lotyšsko	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane 2000 micrograms/35 micrograms film-coated tablets	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Lithuania	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Lithuania	Nycomed Sefa AS Jaama 55B 63308 Põlva Estonia	Femina	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání

Litva	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	CHLOE	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Litva	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 DE-89079 Ulm Germany	Cypretil	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Lucembursko	Bayer SA/NV 14 J.E. Mommaertslaan B-1831 Diegem Belgium	Diane-35	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Lucembursko	Mithra Pharmaceuticals S.A. Rue Saint Georges 5 4000 Liège Belgium	Chloe	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Lucembursko	Mithra Pharmaceuticals S.A. Rue Saint Georges 5 4000 Liège Belgium	Daphne	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Lucembursko	Pierre Fabre Dermatologie 45, place Abel Gance F-92100 Boulogne France	Lumalia	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání

Malta	Stragen UK Limited Castle Court 41 London Road Reigate, Surrey RH2 PRJ United Kingdom	Clairette 2000/35 Tablets	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Malta	Sandoz d.d Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Acnocin 2000/35 Tablets	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Norsko	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Norsko	Sandoz Edvard Thomsens Vej 14 2300 KØBENHAVN S Denmark	Feminil	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Norsko	Orifarm Generics A/S Postbox 69 Energivej 15 DK-5260 Odense S. Denmark	Zyrona	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Polsko	Acis Arzneimittel GmbH Lil-Dagover-Ring 7 82031 Grünwald Germany	Acnemine	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Polsko	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane-35	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání

Polsko	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	Chloe	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Polsko	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5 95-200 Pabianice Poland	Cyprest	0,035 mg 2,00 mg	Obalené tablety	Perorální podání
Polsko	Polfarmex S.A. Józefów 9 99-300 Kutno Poland	OC-35	0,035 mg 2,00 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Polsko	SymPhar Sp. z o.o. ul. Włoska 1 00-777 Warszawa Poland	Syndi-35	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Polsko	Sun-Farm Sp. z o.o. Człekówka 75 05-340 Kołbiel Poland	Cyprodiol	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Portugalsko	Berlifarma - Especialidades Farmaceuticas, Lda. Rua Quinta Pinheiro, 5, Outurela 2794-003 Carnaxide Portugal	Diane 35	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání

Portugalsko	Mylan, Lda. Rua Alfredo da Silva, 3 C-4º 1300-040 Lisboa Portugal	Acetato Ciproterona/ Etinilestradiol 2 mg/ 0,035 mg Comprimidos	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Portugalsko	Generis Farmaceutica, S.A. Rua Joao de Deus, 19 2700-487 Amadora Portugal	Ciproterona + Etinilestradiol Generis	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Portugalsko	Generis Farmaceutica, S.A. Rua Joao de Deus, 19 2700-487 Amadora Portugal	Ciproterona + Etinilestradiol Inventis	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Rumunsko	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	DIANE- 35	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Rumunsko	Ladeepharma Pharmaceutical Limited Lajos u. 48-66 E ép. 5. em. H-1036 Budapest Hungary	MELLEVA 2mg/0,035mg	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Slovensko	Heaton a.s. Na Pankráci 14 14000 Praha 4 Czech Republic	Vreya	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání

Slovensko	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Minerva	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Slovensko	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy Czech Republic	CHLOE	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Slovensko	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane-35	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Slovinsko	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane 0,035 mg/2 mg obložene tablete	0,035 mg 2,00 mg	Obalené tablety	Perorální podání
Španělsko	BAYER HISPANIA, S.L. Avda. Baix Llobregat 3 y 5 08970 Sant Joan Despi Barcelona Spain	DIANE 35	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Španělsko	BAYER HISPANIA, S.L. Avda. Baix Llobregat 3 y 5 08970 Sant Joan Despi Barcelona Spain	DIANE 35 DIARIO	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání

Španělsko	Laboratorios EFFIK, S.A. San Rafael, 3 28108 Alcobendas Madrid Spain	ETINILESTRADIOL/CIPROTERONA GINESERVICE 0,035 mg/2 mg comprimidos EFG	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Španělsko	Sandoz Farmaceutica, S.A. Avda. Osa Mayor, 4 28023 Aravaca Madrid Spain	ACETATO DE CIPROTERONA/ETINILESTRADIOL SANDOZ 2 mg/0,035 mg comprimidos recubiertos EFG	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Španělsko	Laboratorios EFFIK, S.A. San Rafael, 3 28108 Alcobendas Madrid Spain	GYNEPLEN 0,035 mg/2 mg comprimidos recubiertos	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Španělsko	Farmalider S.A. Calle Aragoneses, 15 28108 Alcobendas Madrid Spain	DIALIDER 2/0,035 mg comprimidos recubiertos con película	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Španělsko	Teva Pharma, SLU Anabel Segura 11 Edificio Albatros B 1ª planta 28108 Alcobendas Madrid Spain	CYPRINETTE DIARIO 0,035 mg/2 mg comprimidos recubiertos EFG	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Švédsko	Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Germany	Diane®	2,00 mg 0,035mg	Tablety	Perorální podání

Švédsko	Orifarm Generics A/S Postbox 69 Energivej 15 DK-5260 Odense S. Denmark	Zyrona	2,00 mg 0,035mg	Obalené tablety	Perorální podání
Nizozemsko	Actavis B.V. Baarnsche Dijk 1 3741 LN Baarn The Netherlands	Cyproteronacetaat/ethinylestradiol Actavis 2/0,035 mg, filmomhulde tabletten 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Nizozemsko	Apotex Europe B.V. Darwinweg 20 2333 CR Leiden The Netherlands	Cyproteronacetaat/ethinylestradiol Apotex 2/0,035 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Nizozemsko	Centrafarm B.V. Nieuwe Donk 3 4879 AC Etten-Leur The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol CF 2/0,035 mg, omhulde tablet	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Nizozemsko	Mylan B.V. Dieselweg 25 3752 LB Bunschoten The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol Mylan 2 mg/0,035 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Nizozemsko	Mylan B.V. Dieselweg 25 3752 LB Bunschoten The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol Mylan 2 mg/0,035 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Nizozemsko	ratiopharm Nederland B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem The Netherlands	Cyproteronacetaat/ethinylestradiol ratiopharm 2 mg/0,035 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání

Nizozemsko	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol Sandoz 2/0,035, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Nizozemsko	Mylan B.V. Dieselweg 25 3752 LB Bunschoten The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol 2 mg/0,035 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Nizozemsko	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem The Netherlands	Cyproteronacetaat/Ethinylestradiol 2/0,035 PCH, omhulde tabletten 2 mg/0,035 mg	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Nizozemsko	Stragen Nordic A/S Helsingørsgade 8C DK-3400 Hillerød Denmark	Ethinylestradiol 0,035 mg /Cyproteronacetaat 2 mg, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Nizozemsko	Bayer B.V. Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht The Netherlands	Diane-35, omhulde tabletten	2,00 mg 0,035mg	Potahované tablety	Perorální podání
Spojené království	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury, Berkshire RG14 1JA, United Kingdom	Dianette Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Obalené tablety	Perorální podání

Spojené království	Teva UK Limited Brampton Road Hampden Park Eastbourne East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Co-Cyprindiol Tablets 2000/35	0,035 mg 2,00 mg	Obalené tablety	Perorální podání
Spojené království	Stragen UK Limited Castle Court 41 London Road Reigate, Surrey RH2 PRJ United Kingdom	Clairette Tablets 2000/35	0,035 mg 2,00 mg	Obalené tablety	Perorální podání
Spojené království	Chatfield Pharmaceuticals Limited Kramer Mews London SW5 9JL United Kingdom	Camilette Co-Cyprindiol 2000/35 Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Tablety	Perorální podání
Spojené království	Sandoz Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Acnocin 2000/35 Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Obalené tablety	Perorální podání
Spojené království	Sandoz Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Cyproterone Acetate 2.0mg Ethinylestradiol 0.035mg Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Obalené tablety	Perorální podání
Spojené království	Generics (UK) Limited Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL United Kingdom	Co-Cyprindiol Tablets 2mg/0.035mg	0,035 mg 2,00 mg	Obalené tablety	Perorální podání

Spojené království	Generics (UK) Limited Station Close Potters Bar Hertfordshire EN6 1TL United Kingdom	Generics UK Cyproterone Acetate and Ethinylestradiol Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Obalené tablety	Perorální podání
Spojené království	Strandhaven Limited 600 High Road Seven Kings, Ilford Essex IG3 8BS United Kingdom	Strandhaven Co-Cyprindiol 2000/35 Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Obalené tablety	Perorální podání
Spojené království	Fannin (UK) Limited 42-46 Booth Drive Park Farm South Wellingborough Kent NN8 6GT United Kingdom	Fannin UK Co-Cyprindiol 2000/35 Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Spojené království	Farmalider SA Calle Aragoneses 15 Alcobendas Madrid E-28108 Spain	Dialider Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Potahované tablety	Perorální podání
Spojené království	Cipla (EU) Limited Hillbrow House Hillbrow Road Esher Surrey KT10 9NW United Kingdom	Co-Cyprindiol 2000/35 Tablets	0,035 mg 2,00 mg	Potahované tablety	Perorální podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek pro podmínečné zachování rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek pro podmínečné zachování rozhodnutí o registraci

Po zvážení doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) ze dne 16. května 2013 týkajícího se léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) souhlasí koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) s příslušným doporučením uvedeným dále:

Celkový souhrn vědeckého hodnocení léčivého přípravku / léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg), které provedl výbor PRAC

V lednu 2013 přijala Francouzská státní agentura pro bezpečnost léků (ANSM) rozhodnutí pozastavit ve Francii během tří měsíců prodej léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (CPA/EE) (2 mg / 0,035 mg). ANSM se domnívá, že riziko žilní a arteriální tromboembolie (VTE a ATE) převažuje přínosy léčby akné.

Vzhledem k výše uvedenému požádala Francie dne 4. února 2013 výbor PRAC v souladu s článkem 107i směrnice 2001/83/ES[1], aby posoudil výše uvedené obavy týkající se tromboembolie a její vliv na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) a vyjádřil svůj názor na opatření, která jsou nezbytná pro zajištění bezpečného a účinného užívání, a zda by rozhodnutí o registraci tohoto přípravku mělo být zachováno, změněno, pozastaveno nebo staženo.

Cyproteron acetát dosahuje svého antiandrogenního účinku blokádou receptorů pro androgeny. Rovněž snižuje syntézu androgenů prostřednictvím negativní zpětné vazby na osu hypotalamus-hypofýza-ovaria.

Přípravek byl nejprve schválen v Německu v roce 1985 a poté v ostatních zemích EU. Znění indikace léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) se mezi členskými státy EU liší. Obecně jsou léčivé přípravky obsahující cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) schváleny k léčbě androgenních příznaků u žen, jako jsou silné formy akné, seborea a mírné formy hirsutismu. V některých členských státech je schválen také u alopecia androgenetica.

Kombinace cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) působí současně jako hormonální antikoncepce.

O léčivých přípravcích obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) je známo, že zvyšují riziko tromboembolických příhod (TE). V červenci 2002 pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) prodiskutovala zvýšené riziko žilní (VTE) a arteriální tromboembolie (ATE) a došla k závěru, že by užívání cyproteron acetátu / ethinylestradiolu (2 mg / 0,035 mg) mělo být omezeno s ohledem na tromboembolické příhody. Znění odsouhlasené pracovní skupinou pro farmakovigilanci je zcela uplatňováno jen v 11 členských státech.

Tromboembolické příhody jsou nežádoucí příhody, ke kterým obvykle dochází v žilách dolních končetin (hluboká žilní trombóza). Pokud není stanovena diagnóza a zahájena léčba nebo pokud nemá trombóza žádné jasné příznaky, může sraženina cestovat vzhůru do plic (plicní embolie) nebo do mozku (mozková embolie). Reálnou možností je chybná diagnóza, protože TE má nejasné příznaky a v populaci zdravých mladých žen je vzácnou příhodou. Celkově může být VTE smrtelná v 1–2 % případů.

[1] Francouzská hodnotící zpráva z února 2013 o odůvodnění zahájení postupu podle článku 107i směrnice 2001/83/ES o ciproteronu/ ethinylestradiolu (2 mg / 0,035 mg), představená Francouzskou státní agenturou pro bezpečnost léků, Francie

Známé rizikové faktory VTE zahrnují prodělanou VTE, těhotenství, úraz, operaci, imobilizaci (např. po operaci nebo při dlouhých letech), obezitu a kouření (tj. všechny situace, kdy vzniká protrombogenní stav). Riziko zvyšují také určité vrozené trombofilické poruchy. V informacích o přípravku je u těchto přípravků proto doporučeno ověření osobní a rodinné anamnézy VTE ještě před předepsáním léčivých přípravků obsahujících EE (např. kombinované perorální antikoncepce (COC)).

Bylo prokázáno, že riziko VTE je nejvyšší během prvního roku, kdy žena začne užívat hormonální antikoncepci, nebo kdy ji začne znovu užívat po určitém období, kdy ji neužívala, trvajícím alespoň jeden měsíc (Dinger a kol., 2007). Po počátečním zvýšení rizika (první rok) riziko klesá na konstantní nižší míru.

Při léčbě akné se používají topické přípravky, pokud je akné mírné nebo střední závažnosti bez hyperandrogenního stavu. Zahrnují benzoylperoxid, retinoidy, antibiotika, kyselinu salicylovou a kyselinu azelainovou. Alternativní léčbou středně závažného až závažného akné je dlouhodobé podávání antibiotik (topické nebo systémové), keratolytik a retinoidů (topických nebo systémových se známými riziky teratogenity, které vyžadují plán zabránění početí a pravidelné vyšetření jaterních funkcí). Dále je známa i jiná alternativní farmakologická léčba závažných androgenních příznaků (zejm. hirsutismu).

Klinická bezpečnost

Výbor PRAC přezkoumal všechny dostupné údaje z klinických studií, farmakoepidemiologických studií, publikované literatury, zkušenosti s bezpečností přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) po jejich uvedení na trh i údaje předložené všemi zúčastněnými stranami, zejména s ohledem na tromboembolické příhody.

a. *Tromboembolické příhody*

Klinické studie

Pro zhodnocení žilních a arteriálních účinků z klinických studií s CPA/EE jsou zde uváděny pouze klinické studie, které dokládají nežádoucí příhody.

Držitel rozhodnutí o registraci originálního přípravku sponzoroval 10 klinických studií III. fáze, které poskytly informace o bezpečnosti těchto léčivých přípravků. Celkový počet exponovaných pacientek v těchto studiích dosáhl 2 455.

S výjimkou zprávy ze studie AI58 nebyly u pacientek v 10 klinických studiích s CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) sponzorovaných držitelem rozhodnutí o registraci hlášeny žádné případy VTE nebo ATE. Ve studii AI58 se u jedné pacientky s CPA/EE rozvinula VTE.

Držitel rozhodnutí o registraci provedl systematický přehled vědecké literatury (uzávěrka: 4. února 2013) v databázích MEDLINE, EMBASE, Derwent Drug File a BIOSIS Previews zahrnující klinické studie týkající se kardiovaskulárních onemocnění a CPA/EE (2 mg / 0,035 mg). V žádné ze 118 nalezených klinických studií popsaných ve vědecké literatuře nebyl hlášen žádný případ žilní nebo arteriální tromboembolie / kardiovaskulární příhody v průběhu studie.

Bezpečnostní studie věnované dozoru po uvedení přípravku na trh

V současnosti probíhají dvě rozsáhlé studie věnované dozoru po uvedení přípravku na trh, které přinášejí údaje o incidenci příhod při užívání léčivých přípravků obsahujících CPA/EE (2 mg / 0,035 mg). Tyto studie (INAS-OC a INAS-SCORE) zkoumají bezpečnost kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků YAZ (3 mg drospirenonu / 0,020 mg ethinylestradiolu), resp. Qlaira (dienogest / estradiol valerát, v harmonickém dávkovacím režimu). Hormonální přípravky obsahující CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) jsou v těchto studiích součástí ramen s komparátory. V obou

studiích byly všechny zařazené ženy, kterým byla předepsána perorální antikoncepce, při vstupu do studie dotázány na důvod preskripce (poté, co jim byl přípravek předepsán). Vzhledem k observační povaze těchto dvou studií porovnávajících kombinované perorální antikoncepční přípravky nově uvedené na trh se skupinou komparátorů není skupina komparátorů omezena na určité perorální kombinace hormonů. Zdravotničtí pracovníci zahrnuli do studií také uživatelky CPA/EE (2 mg / 0,035 mg), protože v mnoha evropských zemích je kombinace CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) uvedena jako antikoncepce pro ženy vyžadující léčbu kožních chorob vázaných na androgeny.

INAS-OC

INAS-OC je prospektivní neintervenční studie aktivního sledování určená k posouzení rizika krátkodobého a dlouhodobého užívání přípravků YAZ (3 mg drospirenonu / 0,020 mg ethinylestradiolu), Yasmin (3 mg drospirenonu / 0,030 mg ethinylestradiolu) a perorálních antikoncepčních přípravků a CPA/EE (2 mg / 0,035 mg), provedená v 6 evropských zemích a ve Spojených státech amerických. Primárními sledovanými parametry jsou kardiovaskulární příhody, zejména incidence VTE a ATE během užívání perorální antikoncepce. Do studie bylo zařazeno celkem 1 672 uživatelek přípravků obsahujících CPA/EE (2 mg / 0,035 mg), což představuje 7,5 % celkové populace ve studii.

V této studii 60 % žen, kterým byl předepsán přípravek obsahující CPA/EE, v dotazníku při vstupu do studie přímo uvedlo, že jim byl CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) předepsán z důvodu akné a/nebo syndromu polycystických ovarií (PCOS). To přesto, že kritéria pro zařazení do studie jednoznačně požadovala výběr pacientek, u nichž byla antikoncepce původním důvodem návštěvy u lékaře. Skutečnost, že ženy uváděly souvislost s akné/PCOS, ukazuje, že potřebu léčit kožní choroby / hyperandrogenismus dané ženy specificky probíraly během návštěvy u lékaře a že tato potřeba vedla k preskripci CPA/EE (2 mg / 0,035 mg).

INAS-SCORE

Studie INAS-SCORE byla zahájena po uvedení přípravku Qlaira na trh (dienogest / estradiol valerát, harmonický dávkovací režim) v Evropě (září 2009) a v USA (říjen 2010) a jedná se o prospektivní neintervenční studii bezpečnosti přípravku po jeho schválení, která probíhá ve Francii, Itálii, Německu, Polsku, Rakousku, Spojeném království, Švédsku a USA. Studie (která stále probíhá) se snaží posoudit rizika krátkodobého a dlouhodobého užívání přípravku Qlaira (dienogest / estradiol valerát, harmonický režim) a perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících CPA/EE (2 mg / 0,035 mg).

Podle 6. předběžné zprávy z této probíhající studie bylo do studie zařazeno celkem 1 094 uživatelek přípravků obsahujících CPA, což představuje 5,5 % celkové populace ve studii.

V této studii si téměř 67 % žen, kterým byl předepsán přípravek obsahující CPA, po rozhovoru se svým lékařem pamatovalo, že jim byl tento přípravek předepsán z důvodu akné a/nebo PCOS, což znamená, že kožní choroba byla během návštěvy u lékaře probírána a byla uvedena jako hlavní důvod preskripce CPA/EE (2 mg / 0,035 mg).

Držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že údaje z těchto dvou studií ukazují, že i v případech, kdy je prvotním důvodem návštěvy u lékaře téměř určitě antikoncepce, 63 % preskripcí CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) si samy pacientky spojují s akné a/nebo jinými hyperandrogenními stavy. Aby bylo možné zjistit skutečný podíl, bylo by nutné dotázat se přímo předepisujícího lékaře. Takové údaje neshromažďovala žádná studie, a proto je při interpretaci výsledků nutné mít na paměti toto omezení dané návrhem studie.

Kohortové studie

Držitel rozhodnutí o registraci poskytl přehled 6 kohortových studií (z nichž byla u 2 provedena vložená analýza případů a kontrol) a 7 studií případů a kontrol, které hodnotily riziko VTE spojené s CPA/EE,

a jednu kohortovou studii, která hodnotila riziko ATE spojené s CPA/EE. V těchto studiích bylo riziko VTE u uživatelek CPA/EE porovnáváno s rizikem VTE u žen, které antikoncepci neužívaly, i u různých typů kombinované perorální antikoncepce (COC). Nebyly předloženy žádné údaje porovnávající bezpečnost se schválenými přípravky k léčbě akné/hirsutismu/PCOS.

Žádná ze studií nepřináší informaci o mortalitě na VTE u uživatelek PCA/EE s výjimkou Seamanovy studie z roku 2003, která uvádí, že žádný ze 179 případů VTE zahrnujících 23 případů u uživatelek CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) nebyl smrtelný.

Riziko VTE při užívání CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) hodnotilo několik observačních studií. Studie vykázaly značné rozdíly v relativním riziku při porovnání s ženami bez perorální antikoncepce nebo s jinou COC a v absolutním riziku VTE. První studie uváděly, že riziko (idiopatické) VTE u uživatelek CPA/EE je vyšší v porovnání s uživatelkami COC obsahující levonorgestrel, resp. běžnou COC, s nízkou dávkou estrogenu (< 50 µg) (Vasilakis-Scaramozza & Jick 2001, Seaman a kol., 2003). Následující studie (Lidegaard a kol., 2003, Seaman a kol., 2004), z nichž se druhá uvedená zaměřovala na otázku zavádějících faktorů, dospěly k závěru, že absolutní riziko VTE u žen, které užívají CPA/EE, není významně vyšší než u žen na COC. Novější studie, které hodnotily riziko VTE u uživatelek různé COC a CPA/EE (včetně Lidegaard 2009, Hylckama 2009), vykazovaly natolik zásadní metodologické vady (chybějící údaje o zavádějících faktorech), že vyvstaly otázky o platnosti jejich závěrů. Navíc se může značně lišit způsob užívání CPA/EE a COC při perorální antikoncepci.

U přípravku CPA/EE (2 mg / 0,035 mg), který je indikován k léčbě chorob vázaných na androgeny jako akné a u kterého etiketa uvádí, že ho lze vysadit po zmírnění příznaků a opět nasadit, pokud se příznaky vrátí, je pravděpodobnější přerušení léčby a její opětovné zahájení. Jak prokázaly poslední údaje, opětovné zahájení nebo změna COC po přerušení podávání jsou spojeny se zvýšením rizika. Celkově neexistují jednoznačné důkazy vyššího rizika VTE u CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) v porovnání s COC, včetně přípravků obsahujících levonorgestrel.

Epidemiologické studie naznačují souvislost mezi užíváním COC obecně a zvýšeným rizikem arteriálních trombotických a tromboembolických chorob, jako je infarkt myokardu, a cerebrovaskulárních příhod. K těmto příhodám dochází vzácně. Arteriální tromboembolické příhody můžou být život ohrožující nebo můžou mít smrtelné následky. Existuje jen velmi málo údajů o arteriálních trombotických a tromboembolických chorobách u CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) nebo u samotného cyproteron acetátu. V nedávné studii (Lidegaard, 2012) ukázala komparativní analýza stejnou míru relativního rizika trombotických cévních mozkových příhod a infarktu myokardu u různých gestagenů včetně levonorgestrelu a u žen, které perorální antikoncepci neužívají, přičemž neukázala žádné rozdíly mezi jednotlivými gestageny. Navíc u CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) v porovnání se ženami, které perorální antikoncepci neužívají, nebylo dosaženo ani statistické významnosti.

Hlášení po uvedení přípravku na trh

Tromboembolické příhody jsou známé vzácné nežádoucí účinky spojené s užíváním přípravků obsahujících estrogen-gestagen včetně CPA/EE (2 mg / 0,035 mg).

Držitel rozhodnutí o registraci originálního přípravku předložil v rámci každoročních pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) CPA/EE informace o tromboembolických příhodách. Podle poslední PSUR (týkající se období 1. června 2011 – 31. května 2012, údaje o uzávěrce (DLP): 31. května 2012) byla frekvence všech hlášených (arteriálních, žilních a nespecifikovaných) trombotických/tromboembolických příhod během uvedeného období 1,3 na 100 000 žen-roků. Při porovnání s odpovídající hlášenou frekvencí pohybující se mezi 0,8 a 1,5 na 100 000 žen-roků během předchozích šesti období PSUR neexistují žádné důkazy o celkovém zvyšování hlášené frekvence trombotických/tromboembolických příhod. Hlášená frekvence je nižší než incidence VTE hlášená v epidemiologických studiích.

Během období od celosvětového uvedení CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) na trh do 30. ledna 2013 obdržel držitel rozhodnutí o registraci ze zdrojů v celém světě hlášení o 968 (závažných (v 93 %) a nezávažných (v 7 %), lékařsky potvrzených v (85 %) a nepotvrzených lékařem (v 15 %)) trombotických/tromboembolických příhodách bez ohledu na jejich původ (arteriální, žilní a neurčený), ke kterým došlo u žen. Jeden z těchto 968 případů byl hlášen v klinické studii ME94162 / AI58. Těchto 968 případů představuje 7 % celkového kumulativního počtu nežádoucích účinků léku hlášených do 30. ledna 2013 (n = 13 875 celkem).

CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) byl předepsán podle indikace (tj. androgenní příznaky) ve 40 % případů a mimo oficiální indikaci v 31 % (jako antikoncepce nebo z důvodu nepravidelné menstruace). Ve 30 % případů byla indikace preskripce neznámá.

Celkový celosvětový podíl spontánních hlášení všech případů s jakoukoliv trombotickou/tromboembolickou příhodou je 1,3 na 100 000 žen-roků. Odhad vychází z vypočítané celosvětové expozice 75 417 345 žen-roků a 968 obdržených hlášení tromboembolie na celém světě.

U 877 z 968 (90,6 %) pacientek byl uveden věk. Pacientky byly v době příhody ve věku mezi 13 a 63 lety (průměr 27 let, medián 25 let). 88 (9,1 %) hlášených nežádoucích účinků léčivého přípravku se týkalo pacientek do 18 let věku, 639 (66 %) pacientek bylo ve věku mezi 18 a 35 lety a 150 (15,5 %) hlášení se týkalo pacientek starších 35 let. U 91 (9,4 %) pacientek nebyl věk uveden.

Tělesná hmotnost a výška byly uvedeny u 258 (26,7 %) z 968 pacientek. BMI těchto pacientek byl mezi 15 a 54 kg/m^2 (průměr 24 kg/m^2, střední hodnota 23 kg/m^2), přičemž BMI nad 30 kg/m^2 byl uveden u 33 (3,4 %) těchto hlášených případů.

Většina zpráv pocházela od pacientek ve věku 18–35 let (66 %). To neznamená vyšší incidenci v této věkové skupině, ale pouze vyšší četnost hlášení v této věkové skupině, protože expozice pacientek nebyla v jednotlivých věkových kategoriích uvedena.

Průvodní farmakologická léčba

V 879 (90,8 %) z 968 případů tromboembolie byl CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) jediným suspektním léčivým přípravkem. CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) se často podává v kombinaci s cyproteronem 10 mg (CPA 10 mg) v různých denních dávkách ke zvýšení antiandrogenních účinků. Proto hlášené případy uvádějící tromboembolii jako nežádoucí účinek léčivého přípravku ze zdrojů v celém světě zahrnují také případy, ke kterým došlo v souvislosti s CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) podávaným v kombinaci s CPA 10 mg (n = 48 [5 %] případů celkem). Kombinovaná léčba CPA/EE a CPA 10 mg má jiný bezpečnostní profil, jak uvádí i označení na obalu CPA 10 mg.

Navíc byla ve 21 (2,2 %) hlášených případech tromboembolie uvedena jako další suspektní lék jiná současně užívaná hormonální antikoncepce. 20 pacientek užívalo současně různou kombinovanou perorální antikoncepci a v jednom případě bylo uvedeno současné zavedení nitroděložního tělíska (IUD) (intrauterinní systém uvolňující levonorgestrel).

Dále byly u 20 (2,1 %) pacientek hlášeny další současně suspektní léky jako citalopram, thalidomid, olanzapin, protinádorové léky, natalizumab, methylprednisolon sukcinát sodný, antibiotika nebo isotretinoin.

Nefatální případy

892 (92,1 %) z 968 případů, z nichž bylo 760 lékařsky potvrzeno, uvádí nefatální tromboembolii v souvislosti s užíváním CPA/EE (2 mg / 0,035 mg). To znamená celosvětový podíl spontánně hlášených nefatálních případů tromboembolie u CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) 1,2 na 100 000 žen-roků.

Fatální případy

Celkem 76 (7,9 %) z 968 hlášených nežádoucích účinků léčivého přípravku týkajících se tromboembolických příhod uvádí fatální následky. 66 bylo lékařsky potvrzeno a 10 případů tvořila hlášení uživatelů nepotvrzená lékařem.

To znamená celosvětový podíl spontánně hlášených fatálních případů tromboembolie u CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) 0,10 na 100 000 žen-roků. Z těchto 76 hlášených případů uvádí 67 (88,2 %) plicní embolii, případně s hlášenou DVT nebo nespecifikovanou trombózou, 8 (10,5 %) hlášených případů popisuje mozkové příhody a 1 (1,3 %) případ uvádí dyspnoe, diseminovanou intravaskulární koagulaci a oběhovou poruchu v souvislosti s multiorgánovým selháním, akutním selháním jater, jaterním kóma, selháním kostní dřeně, plísňovou sepsí, pneumonií a hematofagocytující histiocytózou u ženy s abúzem alkoholu, akutní myeloidní leukémií, polychemoterapií a antibiotickou léčbou. Nebyly hlášeny žádné případy ATE s fatálními následky.

Arteriální tromboembolické příhody

Celkem 52 (5,4 %) z 968 hlášených případů uvádí jednu nebo více ATE v souvislosti s užíváním CPA/EE (2 mg / 0,035 mg).

To znamená celosvětový podíl spontánně hlášených nežádoucích účinků léčivého přípravku u CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) 0,07 na 100 000 žen-roků. Odhad vychází z vypočítané celosvětové expozice 75 417 345 žen-roků a 52 obdržených hlášení arteriálních embolií a trombotických příhod na celém světě.

Nebyly hlášeny žádné případy ATE s fatálními následky.

Žilní tromboembolické příhody

Celkem 789 (81,5 %) z 968 hlášených případů uvádí jednu nebo více VTE v souvislosti s užíváním CPA/EE (2 mg / 0,035 mg).

To znamená celosvětový podíl spontánně hlášených nežádoucích účinků léčivého přípravku u CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) 1,05 na 100 000 žen-roků. Odhad vychází z vypočítané celosvětové expozice 75 417 345 žen-roků a 789 obdržených hlášení žilních embolií a trombotických příhod na celém světě.

Informace získané po datu uzávěrky 30. ledna 2013

Díky pozornosti médií byla po zahájení postupu přezkoumání recipročně předložena řada hlášení. Kromě 968 případů tromboembolie uvedených v hlavní analýze obdržel držitel rozhodnutí o registraci ze zdrojů v celém světě hlášení celkem o 175 (vždy závažných, lékařsky potvrzených (v 38,3 %, n = 67 celkem) a nepotvrzených lékařem (v 61,7 %, n = 108 celkem)) trombotických/tromboembolických příhodách (TE) bez ohledu na jejich původ (arteriální, žilní a neurčený), ke kterým došlo u žen v souvislosti s CPA/EE (2 mg/0,035 mg). Z těchto 175 případů, uvádí 15 fatální následky (4 lékařsky potvrzené a 11 hlášení od spotřebitelů nepotvrzených lékařem).

Aktualizovaný celkový počet případů ke dni 6. března 2013 představuje 1 143 hlášených případů tromboembolie.

Celková celosvětová frekvence všech spontánně hlášených případů tromboembolie se k datu uzávěrky (DLP) dne 6. března 2013 odhaduje na 1,5 na 100 000 žen-roků, 1,4 hlášených případů nefatálních TE na 100 000 žen-roků a 0,1 fatálních hlášených případů TE na 100 000 žen-roků při užívání CPA/EE (91 fatálních případů (8 %) z celkového počtu 1 143 případů).

Závěrem lze uvést, že tromboembolické příhody jsou známé nežádoucí účinky léčivého přípravku spojené s užíváním přípravků obsahujících estrogen-gestagen. Zvýšené riziko

trombotických/tromboembolických příhod (které mohou být v 1–2 % případů fatální) je uvedeno v základní technické dokumentaci společnosti (CCDS) pro CPA/EE (2 mg / 0,035 mg).

Výbor PRAC navíc doporučil přidat do bodu o oběhových poruchách informace o změně nebo opakovaném zahájení podávání. Přesněji řečeno, zvýšení rizika VTE je nejvyšší během prvního roku, kdy žena začne užívat CPA/EE (2 mg / 0,035 mg), nebo kdy je užívání obnoveno nebo změněno po období bez užívání pilulek trvajícím alespoň měsíc.

b. Užívání mimo schválené indikace (off-label)

Užívání mimo schválené indikace bylo definováno podle terapeutických indikací pro CPA/EE (2 mg / 0,035 mg), protože indikace uvedené v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) se v jednotlivých zemích liší z důvodu odlišné reakce vnitrostátních regulačních orgánů na přezkoumání přípravku, který v roce 2002 provedla pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) agentury EMA.

Neoficiální použití představuje v první řadě preskripci CPA/EE (2 mg/0,035 mg) jako antikoncepce u pacientek, které nepotřebují léčit akné. Byly prozkoumány údaje v několika databázích.

Údaje o preskripcích z IMS mají omezený význam, protože nezahrnují kategorii „antikoncepce bez přítomnosti akné". Navíc nepřinášejí systematické informace o zdravotní anamnéze pacientky (např. anamnézu akné nebo hyperandrogenních příznaků) nebo o klinických nálezech, protože lékaři mají tendenci vyplňovat pro IMS minimum povinných informací. Tyto chybějící informace jsou nezbytné pro posouzení skutečných motivů předepisujících lékařů k výběru určitého přípravku.

Údaje Cegedim Promotional ukazují používání pouze z důvodu antikoncepce ve 32 %, zatímco longitudinální údaje ukazují použití pouze z důvodu antikoncepce u 3,4 %. Údaje z Pharmalink Panel pro Německo ukazují užívání z důvodu antikoncepce v 53 %, z nichž je v 75 % jako důvod uvedeno akné a ve 25 % jiné důvody.

Je třeba uvést, že syndrom polycystických ovarií (PCOS), který uvádějí zdravotničtí pracovníci jako indikaci, odráží užívání CPA/EE v léčbě příznaků PCOS souvisejících s androgeny jako akné nebo hirsutismus.

Údaje IMS o preskripcích (Prescriptions Insight Data) ve Francii (přehled poměru přínosů/rizik ANSM ze dne 5. února 2013) ukazují, že léčivé přípravky obsahující CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) jsou předepisovány z důvodu antikoncepce.

Je tomu tak v 54 % případů ze 60 % preskripcí od praktických lékařů (tj. 32,4 % všech preskripcí) a v 75 % ze 36 % preskripcí od gynekologů (27,8 % ze všech preskripcí), z čehož vyplývá, že okolo 60 % všech preskripcí CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) ve Francii připadá na antikoncepci, a jednalo by se tedy o neoficiální užívání, pokud by se zohlednila indikace pouze u akné ve Francii.

Dvě velké probíhající studie zaměřené na dozor po uvedení přípravku na trh (INAS-OC and INAS-SCORE) získávají údaje o incidenci příhod při užívání CPA/EE. Tyto studie zkoumají bezpečnost kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků YAZ (3 mg drospirenonu / 0,020 mg ethinylestradiolu), resp. Qlaira (dienogest/estradiol valerát, v harmonickém dávkovacím režimu). Hormonální přípravky obsahující CPA/EE byly v těchto studiích součástí ramen s komparátory.

Tyto studie poskytují určité informace týkající se užívání CPA/EE (2 mg/0,035 mg) jako antikoncepce.

Ve studii INAS-OC je ve 28,1 % z celkového počtu 1 672 uživatelek přípravků obsahujících CPA zařazených do studie důvodem užívání antikoncepce, což představuje 7,5 % celkové populace ve studii. V této studii okolo 60 % žen, kterým byl předepsán přípravek obsahující CPA, v dotazníku při vstupu do studie přímo uvedlo, že jim byl CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) předepsán z důvodu akné a/nebo PCOS.

Ve studii INAS-SCORE je ve 20,2 % z celkového počtu 1 094 uživatelek přípravků obsahujících CPA důvodem užívání antikoncepce, což představuje 5,5 % celkové populace ve studii.

Údaje z těchto dvou studií ukazují, že i v případech, kdy je prvotním důvodem návštěvy u lékaře téměř určitě antikoncepce, 63 % preskripcí CPA/EE (2 mg/0,035 mg) si samy pacientky spojují s akné a/nebo jinými hyperandrogenními stavy.

Je zjevné, že při současných schválených indikacích v EU je pozorováno neoficiální užívání. Podle údajů IMS z roku 2012 ze 16 evropských zemí se procento preskripcí CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) u akné pohybuje od 0 do 54 % s mediánem 9 %. Výbor PRAC zvážil všechny výše uvedené údaje o léčivých přípravcích obsahujících CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) a doporučil vyjasnit indikaci přípravků.

Závěry o bezpečnosti

Závěrem je nutno poznamenat, že výbor PRAC zvážil všechny v současnosti dostupné údaje o bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) a doporučil, aby tyto přípravky byly kontraindikovány u pacientek s anamnestickou nebo vrozenou predispozicí k žilní trombóze. Kromě toho výbor PRAC zdůraznil, že by tyto přípravky neměly být podávány současně s jinou hormonální antikoncepcí a že by nutnost pokračující léčby měla být pravidelně přehodnocována s vědomím, že doba do zmírnění příznaků je nejméně tři měsíce.

Klinická účinnost

Léčivé přípravky obsahující CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) mají antiandrogenní účinky. Účinky u hirsutismu a seborey byly hodnoceny hlavně v souvislosti s léčbou akné a/nebo syndromu polycystických ovarií (PCOS).

U žen s onemocněními kůže citlivými na androgeny je účinnost u středně závažného a závažného akné s případnou seboreou a/nebo hirsutismem prokázána ve více než 30 sponzorovaných i nesponzorovaných studiích, včetně srovnávacích studií, nekontrolovaných studií a pilotních studií. Doba do zmírnění příznaků je nejméně tři měsíce a účinky jsou zřetelnější při delším trvání léčby.

a. Léčba hirsutismu

V léčbě samotného hirsutismu (většinou u pacientek s PCOS) byla účinnost v porovnání s jinou léčbou prokázána ve 13 studiích. Nedávno publikovaná studie, která porovnávala CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) s drospirenonem/EE a desogestrelem/EE, ukázala, že po 6 měsících byly tyto léčivé přípravky stejně účinné, ale po 12 měsících vykázal CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) nejsilnější androgenní účinek, následován drospirenonem/EE a desogestrelem/EE, který měl účinek nejslabší. To lze předpokládat s ohledem na rozdíly antiandrogenních vlastností cyproteronu, drospirenonu a desogestrelu. Cyproteron má nesilnější antiandrogenní účinnost.

V průzkumu databáze Cochrane věnovaném léčbě hirsutismu bylo pro zařazení vhodných 9 klinických studií. Pouze jedna studie hodnotila účinnost CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) oproti placebu. V této studii došlo k významnému subjektivnímu zmírnění hirsutismu, i když nebylo provedeno žádné objektivní hodnocení.

Při porovnání s jinými farmakologickými možnostmi léčby, kdy byl CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) porovnáván s jinými léčivými přípravky (spironolacton, finasterid, analoga GnRH, ketoconazol), nebyly u hirsutismu zjištěny žádné klinické rozdíly. Jediným rozdílem v klinickém výsledku bylo významné zlepšení Ferriman Gallweyova (FG) skóre po 12 měsících při porovnání cyproteron acetátu a flutamidem.

b. Seborea

Seborea byla hodnocena zejména v souvislosti s akné. Účinek CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) na příznaky seborey, jako mastná pleť a vlasy, se objevuje po 3–4 cyklech léčby a výsledky jsou výraznější po delší léčbě. Podobně jako při léčbě akné se procento zlepšení v jednotlivých studiích liší a závisí na metodách použitých pro hodnocení účinků.

c. Alopecia androgenetica

Údaje o účinnosti CPA/EE u alopecia androgenetica jsou s výjimkou mechanismu účinku omezeny na jednu malou studii (DeCecco L a *kol.*, 1987), ve které byly zaznamenány určité omezené příznivé účinky.

d. Akné bez androgenních rysů

Pokud se týká akné bez androgenních rysů, porovnávala jedna studie CPA/EE se systémovým antibiotikem tetracyklinem a ukázala podobnou účinnost (Greenwood R, a *kol.*, 1985). Podobnou účinnost vykázaly také dvě studie (A18566, 2004, Palombo-Kinne E, a *kol..*, 2009), které porovnávaly CPA/EE (2 mg / 0,035mg) s perorálními kombinovanými antikoncepčními přípravky obsahujícími dienogest a s perorálními kombinovanými antikoncepčními přípravky obsahujícími norgestimát.

Dvě studie porovnávaly CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) s levonorgestrelem/EE (LNG/EE). Výsledky ukázaly, že po 6 měsících léčby byla účinnost CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) větší a statisticky významně lepší než u LNG/EE.

Nedávný průzkum databáze Cochrane (Arowojolu, AO. a kol., 2012), který hodnotil účinnost kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků u akné, uvádí, že z hlediska rozdílů v porovnávané účinnosti antikoncepčních přípravků byly údaje příliš omezené, než aby bylo možné provést jednoznačné porovnání. Nicméně podle nejlepších dostupných důkazů došli autoři k závěru, že léčba obsahující cyproteron acetát zmírnila akné lépe než léčba obsahující levonorgestrel, že léčba s cyproteron acetátem vykázala lepší výsledky z hlediska akné než léčba s desogestrelem, ovšem studie došly k protichůdným výsledkům, a konečně, že se léčba obsahující drospirenon jevila jako účinnější než léčba obsahující norgestimát nebo nomegestrol acetát, ale jako méně účinná než léčba s cyproteron acetátem.

e. Antikoncepční účinek

Antikoncepční účinek CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) byl v době schválení hodnocen v několika studiích. Celkový Pearlův index byl ve velkých klinických studiích u CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) 0,12 s horní hranicí 95% intervalu spolehlivosti 0,44. Výpočty splňují přesné požadavky uvedené v pokynu o klinickém zkoumání steroidních antikoncepčních přípravků u žen[2].

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

Tabulka 1 Pearlův index podle údajů z klinických studií s CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) (Studie 8186, Aydinlik a kol, 1990)

	Selhání metody	Celkem
Počet cyklů	20 746*	21 196
Počet těhotenství	0	2
Pearlův index	0	0,1226647
Dvoustranný 95% interval spolehlivosti	0; 0,2311345	0,01485552; 0,4430523

*Vypočteno jako celkový počet cyklů, n = 21 196 minus počet cyklů, n = 450, při nichž byla léčba vynechána.

Navíc byl antikoncepční účinek CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) hodnocen ve studii European Active Surveillance (EURAS). Porovnání Pearlových indexů ve studii EURAS prokázalo, že Pearlův index CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) je 0,37 (95% CI 0,19–0,65), což je srovnatelné s hodnotou u schválených kombinovaných antikoncepčních přípravků (která se pohybuje mezi 0,48 a 0,63).

Závěry ohledně účinnosti

Výbor PRAC zvážil veškeré kumulativní údaje o účinnosti a bezpečnosti předložené k indikacím akné a seborea, hirsutismus a alopecie. Rovněž věnoval pozornost dostupným údajům týkajícím se antikoncepčního účinku léčivých přípravků obsahujících CPA/EE (2 mg / 0,035 mg). Výbor PRAC je toho názoru, že přínosy léčivých přípravků obsahujících CPA/EE (2 mg / 0,035 mg) i nadále převyšují rizika v léčbě středně závažného a závažného akné souvisejícího s citlivostí na androgeny (s případnou seboreou) a/nebo hirsutismem u žen v reprodukčním věku. Při léčbě akné by měly být léčivé přípravky užívány teprve poté, co selže topická léčba nebo systémová léčba antibiotiky. Pokud se týká alopecie, došel výbor PRAC při zohlednění velmi omezených údajů o účinnosti k závěru, že poměr přínosů a rizik není příznivý, a proto by tyto léčivé přípravky neměly být nadále v této terapeutické indikaci indikovány.

Opatření k minimalizaci rizik

Jako součást opatření k minimalizaci rizik přijal výbor PRAC po zvážení všech údajů aktualizovanou indikaci a vyjasnil podmínky, za jakých je tento přípravek indikován.

Z hlediska rizik VTE a ATE se výbor PRAC domnívá, že je nutné zajistit, aby všechny relevantní informace pro bezpečné užívání těchto přípravků byly poskytovány u všech schválených přípravků, a proto odsouhlasil znění všech relevantních bodů týkajících se rizika VTE/ATE.

Výbor PRAC schválil přímý dopis zdravotnickým pracovníkům, který informuje o výsledcích tohoto přezkoumání a informuje zdravotnické pracovníky o aktualizované indikaci a zdůrazňuje riziko tromboembolických příhod.

Výbor PRAC rovněž odsouhlasil nutnost předložit plán řízení rizik, protože tyto léčivé přípravky dosud nemají v EU zavedený plán řízení rizik.

Dále výbor PRAC požaduje, aby byl v rámci předloženého plánu řízení rizik poskytnut protokol studie užívání léků s cílem lépe popsat předepisování těchto léčivých přípravků v praxi při jejich typickém klinickém užívání u reprezentativních skupin předepisujících lékařů a zhodnotit hlavní důvody preskripce.

Dále výbor PRAC požaduje, aby byl v rámci plánu řízení rizik předložen protokol poregistrační studie bezpečnosti ke zhodnocení účinnosti kroků k minimalizaci rizika.

Výbor PRAC v rámci předloženého plánu řízení rizik rovněž požaduje edukační materiál pro předepisující lékaře o riziku VTE a ATE, i pro pacientky, které by se měly dozvědět o příznacích VTE a ATE. To byl také jeden z hlavních bodů, který výboru PRAC doporučila skupina odborníků na svém zasedání.

Poměr přínosů a rizik

Výbor PRAC dospěl k názoru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) je příznivý, protože přínosy i nadále převyšují rizika v léčbě středně závažného a závažného akné souvisejícího s citlivostí na androgeny (s případnou seboreou) a/nebo hirsutismem u žen v reprodukčním věku. Při léčbě akné by měly být léčivé přípravky užívány teprve poté, co selže topická léčba nebo systémová léčba antibiotiky. Kromě toho výbor PRAC uvedl, že tyto léčivé přípravky mají hormonální antikoncepční účinky a jako u takových je u nich kontraindikováno současné užívání další hormonální antikoncepce. Kromě toho výbor PRAC odsouhlasil další změny v informacích o přípravku, další kroky v oblasti farmakovigilance a opatření k minimalizaci rizik, která se zaměřují na riziko tromboembolických příhod. Pokud se týká alopecie, dospěl výbor PRAC při zohlednění všech dostupných údajů o bezpečnosti, zejm. v souvislosti s rizikem závažných tromboembolických příhod, a velmi omezených údajů o účinnosti k závěru, že poměr přínosů a rizik není příznivý, a proto by tyto léčivé přípravky neměly být nadále v této terapeutické indikaci indikovány.

Celkové závěry a podmínky rozhodnutí o registraci

Výbor PRAC po zvážení celé záležitosti, jak je uvedeno v přiložené hodnotící zprávě předložené k přezkoumání, doporučuje, aby

a. držitelé rozhodnutí o registraci sponzorovali poregistrační studii bezpečnosti spolu s následným zhodnocením výsledků této studie;

b. držitelé rozhodnutí o registraci provedli opatření k minimalizaci rizik;

c. podmínky rozhodnutí o registraci byly změněny.

Výbor CHMP se domnívá, že jsou nutné přímé informační dopisy zdravotnickým pracovníkům sdělující výsledky současného přezkoumání.

Výbor PRAC rovněž doporučil, aby držitel rozhodnutí o registraci předložil do 3 měsíců po rozhodnutí o tomto postupu úplný plán řízení rizik. Jako součást plánu řízení rizik by měl být předložen také protokol studie užívání léků s cílem lépe popsat předepisování těchto léčivých přípravků v praxi při jejich typickém klinickém užívání u reprezentativních skupin předepisujících lékařů a zhodnotit hlavní důvody preskripce.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) v léčbě středně závažného a závažného akné souvisejícího s citlivostí na androgeny (s případnou seboreou) a/nebo hirsutismem u žen reprodukčního věku je i nadále příznivý za podmínek zavedení omezení, upozornění a dalších změn do informací o přípravku, dalších kroků v oblasti farmakovigilance a dalších odsouhlasených opatření k minimalizaci rizik.

Odůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 107i směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg);

- výbor PRAC přezkoumal všechny dostupné údaje z klinických studií, farmakoepidemiologických studií, publikované literatury, zkušenosti s bezpečností léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) po jejich uvedení na trh i údaje předložené všemi zúčastněnými stranami, zejména s ohledem na riziko tromboembolických příhod;
- výbor PRAC potvrdil známé riziko tromboembolie léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) a doporučil jasné označení příznaků tromboembolických příhod i rizikových faktorů tromboembolických příhod na obalu;
- výbor PRAC také zvážil veškeré kumulativní údaje o účinnosti a bezpečnosti předložené k indikacím akné a seborea, hirsutismus a alopecie;
- výbor PRAC rovněž věnoval pozornost dostupným údajům týkajícím se hormonálního antikoncepčního účinku léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg);
- výbor PRAC je toho názoru, že přínosy léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) i nadále převyšují rizika v léčbě středně závažného a závažného akné souvisejícího s citlivostí na androgeny (s případnou seboreou) a/nebo hirsutismem u žen v reprodukčním věku; při léčbě akné by měly být léčivé přípravky užívány teprve poté, co selže topická léčba nebo systémová léčba antibiotiky;
- výbor PRAC rovněž zvážil, že z hlediska údajů o bezpečnosti dostupných současnosti by měly být s cílem zachování příznivého poměru přínosů a rizik u výše uvedených indikací léčivé přípravky obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) kontraindikovány u pacientek s anamnestickou nebo vrozenou predispozicí k žilní trombóze; kromě toho výbor PRAC zdůraznil, aby tyto přípravky nebyly podávány současně s jinou hormonální antikoncepcí; výbor PRAC rovněž doporučil další změny v informacích o přípravku včetně toho, že potřebu pokračovat v léčbě je třeba pravidelně přehodnocovat s vědomím, že doba do zmírnění příznaků je nejméně tři měsíce;
- výbor PRAC dospěl také k závěru, že jsou nutná další opatření k minimalizaci rizik, jako jsou informace pro pacientky a zdravotnické pracovníky. Zvážena byla také studie užívání léků, která by popsala předepisování léčivých přípravků v praxi v podmínkách typického klinického užívání u reprezentativních skupin předepisujících lékařů. Dále požádal výbor PRAC o provedení poregistrační studie bezpečnosti, která by zhodnotila účinnost kroků pro minimalizaci rizik;
- pokud se týká alopecie, dospěl výbor PRAC při zohlednění všech dostupných údajů o bezpečnosti, zejména v souvislosti s rizikem závažných tromboembolických příhod, a velmi omezených údajů o účinnosti k závěru, že v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES není poměr přínosů a rizik příznivý, a proto by tyto léčivé přípravky neměly být nadále v této terapeutické indikaci indikovány.

Výbor PRAC v souladu s čl. 107j odst. 3 směrnice 2001/83/ES většinovým rozhodnutím doporučil, aby

a. držitelé rozhodnutí o registraci sponzorovali studii bezpečnosti po schválení přípravku spolu s následným zhodnocením výsledků této studie a také studii užívání léků (viz příloha IV – Podmínky rozhodnutí o registraci);

b. držitelé rozhodnutí o registraci provedli opatření k minimalizaci rizik;

c. rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg) (viz příloha I) bylo pozměněno (v souladu se změnami v informaci o přípravku, jak je uvedeno v příloze III).

Stanovisko výboru CMDh

Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 16. května 2013 na základě čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES dospěla ke stanovisku o změně podmínek rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát / ethinylestradiol (2 mg / 0,035 mg), jejichž odpovídající body souhrnů údajů o přípravku a příbalových informací jsou uvedeny v příloze III a za podmínek uvedených v příloze IV.

Příloha III

Změny příslušných částí souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Bod 4.1 Terapeutické indikace

[Aktuálně schválené indikace mají být vymazány a nahrazeny následujícím textem]

Léčba středně závažné až závažné akné související s citlivostí k androgenům (se seboreou nebo bez ní) a/nebo hirsutismem u žen v plodném věku.
Přípravek <název přípravku> smí být používán k léčbě akné pouze po neúspěchu lokální léčby nebo systémové léčby antibiotiky.
Protože <název přípravku> účinkuje také jako perorální kontraceptivum, neměl by být používán v kombinaci s jinou hormonální antikoncepcí (viz bod 4.3).

Bod 4.2 Dávkování a způsob podání

[Text níže by měl být vložen do tohoto bodu]

[...]

Délka užívání
Doba do zmírnění příznaků je nejméně tři měsíce. Ošetřující lékař musí pravidelně hodnotit potřebu pokračování v léčbě.

[...]

Bod 4.3 Kontraindikace

[Následující kontraindikace mají být vloženy do tohoto bodu]

[...]

- Současné užívání jiné hormonální antikoncepce (viz bod 4.1).
- Venózní trombóza aktuálně přítomná nebo v anamnéze (hluboká žilní trombóza, plicní embolie)
- Arteriální trombóza aktuálně přítomná nebo v anamnéze (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stavy (např. angina pectoris a tranzitorní ischemická ataka).
- Cerebrovaskulární příhoda aktuální nebo v anamnéze.
- Přítomnost závažných nebo mnohonásobných rizikových faktorů venózní nebo arteriální trombózy (viz bod 4.4), jako je:
  - diabetes mellitus s cévními symptomy
  - závažná hypertenze
  - závažná dyslipoproteinemie
- Vrozená nebo získaná predispozice k žilní nebo arteriální trombóze, jako je například rezistence k aktivovanému proteinu C (APC), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S, hyperhomocysteinemie a protilátky proti fosfolipidům (protilátky proti kardiolipinu, lupus antikoagulans)

[...]

Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[Text níže má být vložen do tohoto bodu]

<Název přípravku> je složen z progestogenu cyproteron acetátu a estrogenu ethinylestradiolu a podává se po dobu 21 dní měsíčního cyklu. Má podobné složení jako kombinované perorální antikoncepční přípravky (kombinovaná orální kontraceptiva, COC).

Délka užívání
Doba do zmírnění příznaků je nejméně tři měsíce. Ošetřující lékař musí pravidelně hodnotit potřebu pokračování v léčbě (viz bod 4.2).

[...]

Při přítomnosti kteréhokoli ze stavů/rizikových faktorů zmíněných níže je nutno porovnat prospěch z používání přípravku <název přípravku> s možnými riziky pro každou jednotlivou ženu a prodiskutovat je s touto ženou dříve, než se rozhodne zahájit užívání přípravku <název přípravku>. Pokud dojde ke zhoršení, exacerbaci nebo prvnímu objevení kteréhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů, žena musí kontaktovat svého lékaře. Lékař pak musí rozhodnout, zda by mělo být užívání přípravku <název přípravku> ukončeno.

[...]

Poruchy krevního oběhu

- Užívání přípravku <název přípravku> je ve srovnání s jeho neužíváním spojeno se zvýšeným rizikem venózního tromboembolismu (VTE). Riziko výskytu VTE je nejvíce zvýšeno během prvního roku poté, co žena začne užívat přípravek <název přípravku> nebo poté, co jej znovu začne užívat nebo přejde na jeho užívání nejméně po jednom měsíci neužívání antikoncepce. Venózní tromboembolismus může mít v 1 až 2 % případů smrtelný průběh.
- Epidemiologické studie prokázaly, že incidence VTE je 1,5 až 2krát vyšší u žen užívajících <název přípravku> než u žen, které užívají kombinované perorální antikoncepční přípravky obsahující levonorgestrel, a že může být podobné jako riziko pro kombinované perorální antikoncepční přípravky obsahující desogestrel / gestoden / drosperinon.
- Je pravděpodobné, že skupina uživatelek přípravku <název přípravku> bude zahrnovat pacientky, které mají přirozeně zvýšené kardiovaskulární riziko, jako je například riziko sdružené se syndromem polycystických ovarií.
- Epidemiologické studie rovněž dávají do souvislosti užívání hormonální antikoncepce se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu, tranzitorní ischemická ataka).
- Extrémně vzácně byla u uživatelek hormonální antikoncepce hlášena trombóza jiných cév krevního oběhu, např. jaterních, mesenterických, renálních, mozkových nebo retinálních žil a tepen.
- Mezi příznaky venózní nebo arteriální trombózy nebo cerebrovaskulární příhody mohou patřit: neobvyklá unilaterální bolest a/nebo otok dolní končetiny; náhlá silná bolest na hrudníku, která může, ale nemusí vystřelovat do levé paže; náhlá dušnost, náhlý záchvat kašle, jakákoli nezvyklá, silná, déletrvající bolest hlavy; náhlá úplná nebo částečná ztráta vidění, diplopie; nezřetelná řeč či afázie, vertigo, kolaps s fokálními příznaky nebo bez nich; slabost nebo výrazná necitlivost náhle postihující jednu polovinu nebo část těla, motorické poruchy, náhlá břišní příhoda.
- Riziko venózních tromboembolických příhod zvyšuje:
  - vyšší věk;
  - kouření (silnější kouření a vyšší věk riziko dále zvyšují, zvláště u žen nad 35 let. Ženám nad 35 let je třeba důrazně doporučit, aby nekouřily, jestliže si přejí užívat přípravek <název přípravku>);
  - pozitivní rodinná anamnéza (např. venózní tromboembolismus v anamnéze u sourozence nebo rodiče v relativně mladém věku). Je-li podezření na hereditární predispozici, je třeba, aby ženu vyšetřil specialista dříve, než bude rozhodnuto o užívání jakékoli hormonální antikoncepce;
  - delší imobilizace, velký chirurgický výkon, jakýkoli chirurgický výkon na dolních končetinách nebo vážnější poranění. V těchto situacích je vhodné přerušit užívání (jedná-li se o plánovanou operaci, nejméně čtyři týdny předem) a užívání znovu zahájit až dva týdny po opětovné plné mobilizaci. Jestliže užívání přípravku <název přípravku> nebylo předem přerušeno, je třeba zvážit antitrombotickou léčbu.
  - obezita (body mass index nad 30 kg/m^2).
- Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody zvyšuje:
  - vyšší věk;
  - kouření (silnější kouření a vyšší věk riziko dále zvyšují, zvláště u žen nad 35 let. Ženám nad 35 let je třeba důrazně doporučit, aby nekouřily, jestliže si přejí užívat přípravek <název přípravku>);

- dyslipoproteinémie;
- obezita (body mass index nad 30 kg/m^2);
- hypertenze;
- migréna;
- postižení srdečních chlopní;
- fibrilace síní;
- pozitivní rodinná anamnéza (arteriální trombóza v anamnéze u sourozence nebo rodiče v relativně mladém věku). Je-li podezření na hereditární predispozici, je třeba, aby ženu vyšetřil specialista dříve, než bude rozhodnuto o užívání jakékoli hormonální antikoncepce;

- Mezi jiná onemocnění spojovaná s nežádoucími oběhovými příhodami patří diabetes mellitus, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (např. Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie.
- Je třeba zvážit zvýšené riziko tromboembolismu v šestinedělí (informace o „Těhotenství a kojení" viz bod 4.6).
- Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání přípravku <název přípravku> (které může být prodromem cerebrovaskulární příhody) může být důvodem pro okamžité vysazení přípravku <název přípravku>.

Ženy, které užívají přípravek <název přípravku>, je nutno výslovně upozornit na nutnost kontaktovat jejich lékaře při výskytu možných příznaků trombózy. Při podezření na trombózu nebo potvrzené trombóze je nutno ukončit užívání přípravku <název přípravku>. Vzhledem k teratogenním účinkům antikoagulační léčby (kumarinů) je nutno zahájit používání vhodné antikoncepce.

Bod 4.8 - Nežádoucí účinky

[Text níže má být vložen do tohoto bodu]

[...]

- U všech žen, které užívají přípravek <název přípravku>, je zvýšeno riziko tromboembolismu (viz bod 4.4).

[Následující má být vloženo do tabulky nežádoucích účinků]

- Cévní poruchy, vzácné (≥1/10 000 až <1/1000): Tromboembolismus

[Následující má být vloženo do tabulky nežádoucích účinků]

U žen užívajících přípravek <název přípravku> byly hlášeny následující závažné nežádoucí účinky, které jsou popsány v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

- Venózní tromboembolické poruchy
- Arteriální tromboembolické poruchy

[...]

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

1. Co je <Název přípravku> a k čemu se používá

[Tato část by měla znít následovně:]

<Název přípravku> se používá k léčbě kožních onemocnění, jako je akné, velmi mastná kůže a nadměrný růst ochlupení u žen v plodném věku. Vzhledem k antikoncepčním vlastnostem by vám přípravek měl být předepsán pouze v případě, že váš lékař považuje za vhodnou léčbu hormonální antikoncepci.

Přípravek <název přípravku> byste měla užívat pouze v případě, že se stav vaší kůže nezlepšil po užívání jiných způsobů léčby akné, včetně lokální léčby a antibiotik.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <Název přípravku> užívat

[Text níže by měl být vložen do příslušných částí]

[...]

Neužívejte přípravek <Název přípravku>
Vztahuje-li se na vás kterákoli z dále vyjmenovaných možností, upozorněte na tuto skutečnost lékaře dříve, než začnete užívat <Název přípravku>. Váš lékař vám možná navrhne jinou léčbu:

- pokud užíváte další hormonální **antikoncepční přípravek**.
- pokud máte (nebo jste někdy měla) **krevní sraženinu** v dolní končetině (trombózu), plicích (plicní embolie) nebo jiné části těla.
- pokud máte (nebo jste někdy měla) onemocnění, které by mohlo být známkou možného vzniku srdečního infarktu v budoucnosti (např. angina pectoris, která způsobuje silnou bolest na hrudníku) nebo „**minimrtvice**" (tranzitorní ischemická ataka).
- pokud máte (nebo jste někdy měla) **srdeční infarkt nebo cévní mozkovou příhodu**.
- pokud máte onemocnění, které může zvyšovat riziko vzniku **krevních sraženin** ve vašich tepnách. To platí pro následující onemocnění:
  - **diabetes s postižením krevních cév**.
  - velmi vysoký **krevní tlak**.
  - velmi vysoká hladina **tuku ve vaší krvi** (cholesterolu nebo triglyceridů).
- jestliže máte problémy s **tvorbou krevních sraženin** (např. při nedostatečnosti proteinu C).
- pokud máte (nebo jste někdy měla) **migrénu s poruchami vidění**.

<....>

Upozornění a opatření

[Text níže by měl být vložen do této části]
Kdy musíte kontaktovat svého lékaře

[...]

Přestaňte užívat tablety a ihned kontaktujte svého lékaře, jestliže si všimnete možných známek krevní sraženiny. Příznaky jsou popsány v bodě 2 „Krevní sraženiny (trombóza)".

[...]

<název přípravku> rovněž účinkuje jako perorální antikoncepce. Vy a váš lékař budete muset zvažovat všechny podmínky, které normálně platí pro bezpečné užívání perorální hormonální antikoncepce.

Krevní sraženiny (trombóza)

Užívání přípravku <název přípravku> u vás může mírně zvyšovat riziko výskytu krevní sraženiny (tzv. trombózy). Pravděpodobnost, že se u vás při užívání přípravku <název přípravku> vyskytne krevní sraženina, je pouze mírně zvýšená v porovnání se ženami, které neužívají přípravek <název přípravku> ani žádné antikoncepční pilulky. Toto onemocnění nekončí vždy úplným uzdravením a 1 až 2 % případů může mít smrtelný průběh.

Krevní sraženiny v žíle

Krevní sraženina v žíle (tzv. „žilní trombóza") může způsobit neprůchodnost žíly. Může se vyskytnout v žilách dolní končetiny, plic (plicní embolie) nebo jakéhokoli jiného orgánu.

U žen užívajících kombinované antikoncepční přípravky se v porovnání se ženami, které kombinované přípravky neužívají, zvyšuje riziko, že dojde ke vzniku takových sraženin. Riziko vzniku krevní sraženiny v žíle je nejvyšší během prvního roku, kdy žena užívá antikoncepční přípravek. Toto riziko není tak vysoké jako riziko vzniku krevní sraženiny v těhotenství.

Riziko vzniku krevních sraženin v žíle u uživatelek kombinovaných antikoncepčních přípravků dále zvyšuje:

- vyšší věk;
- **kouření.**
  Jestliže užíváte hormonální antikoncepční přípravky, jako je přípravek <název přípravku>, důrazně vám doporučujeme, abyste přestala kouřit, zejména v případě, že je vám více než 35 let;
- pokud měl někdo z vašich přímých příbuzných v mladém věku krevní sraženinu v dolní končetině, plicích nebo jiném orgánu;
- pokud máte nadváhu;
- pokud musíte na operaci nebo jestliže jste dlouhodobě upoutána na lůžko kvůli zranění nebo onemocnění nebo jestliže máte dolní končetinu v sádře.

Jestliže se na vás vztahuje některá z výše uvedených možností, je důležité, abyste informovala svého lékaře, že užíváte přípravek <název přípravku>, protože je možné, že léčbu bude nutno ukončit. Váš lékař vás může požádat, abyste přestala užívat přípravek <název přípravku> několik týdnů před operací nebo v době, kdy budete méně pohyblivá. Váš lékař vám rovněž sdělí, kdy můžete po návratu k plné pohyblivosti začít znovu používat přípravek <název přípravku>.

Krevní sraženiny v tepně

Krevní sraženina v tepně může být příčinou závažných problémů. Například krevní sraženina v srdeční tepně může způsobit srdeční infarkt, v mozku může způsobit cévní mozkovou příhodu.

Užívání kombinovaných antikoncepčních přípravků bývá spojeno se zvýšeným rizikem vzniku krevních sraženin v tepnách. Toto riziko dále zvyšuje:

- vyšší věk;
- **kouření.**
  Jestliže užíváte hormonální antikoncepční přípravky, jako je přípravek <název přípravku>, důrazně vám doporučujeme, abyste přestala kouřit, zejména v případě, že je vám více než 35 let;
- pokud máte nadváhu;
- pokud máte vysoký krevní tlak;
- pokud měl někdo z vašich přímých příbuzných v mladém věku srdeční infarkt nebo cévní mozkovou příhodu;
- pokud máte vysokou hladinu tuku v krvi (cholesterolu nebo triglyceridů)
- pokud míváte migrény;
- pokud máte problém se srdcem (postižení chlopní, poruchu rytmu).

Příznaky krevních sraženin

Přestaňte užívat tablety a ihned navštivte svého lékaře, jestliže si všimnete možných známek krevní sraženiny, jako je například:

- neobvyklý náhlý záchvat kašle;
- silná bolest na hrudníku, která může vyzařovat do levé paže;
- dušnost;
- neobvyklá, silná nebo déletrvající bolest hlavy nebo zhoršení migrény;
- částečná nebo úplná ztráta zraku nebo dvojité vidění;
- porucha výslovnosti nebo neschopnost řeči;
- náhlé změny sluchu, čichu nebo chuti;
- závrať nebo mdloba;
- slabost nebo necitlivost jakékoli části vašeho těla;
- silná bolest břicha;
- silná bolest nebo otok některé dolní končetiny.

Uzdravení z výskytu krevní sraženiny není vždy úplné. Vzácně může dojít k závažné trvalé invaliditě nebo dokonce může být průběh výskytu krevní sraženiny smrtelný.

Brzy po porodu je riziko výskytu krevních sraženin u žen zvýšeno, takže se musíte zeptat svého lékaře, jak brzy po porodu můžete začít užívat přípravek <název přípravku>.

3. Jak se <Název přípravku> užívá

[Text níže by měl být vložen do příslušných částí]

[...]

Délka užívání
Váš lékař vám sdělí, jak dlouho je užívání přípravku <název přípravku> potřebné.

4. Možné nežádoucí účinky

[Tento text by měl být přidán do části „Vzácné nežádoucí účinky"]

Venózní krevní sraženiny.

Příloha IV

Podmínky registrací

Podmínky registrací

Příslušné vnitrostátní orgány členského státu / členských států nebo případně referenčního státu / referenčních států zajistí, aby držitel(é) rozhodnutí o registraci splnil(i) následující podmínky:

Podmínky	Termín
Držitel(é) rozhodnutí o registraci má/mají předložit základní prvky (včetně nastínění studie užívání léků, poregistrační studie bezpečnosti a edukačních materiálů) plánu řízení rizik ve formátu EU.	Do 3 měsíců po rozhodnutí Evropské komise
Držitel(é) rozhodnutí o registraci má/mají předložit další pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti (PSUR) do:	29. srpna 2014
Držitel(é) rozhodnutí registraci má/mají v rámci předloženého plánu řízení rizik poskytnout protokol studie užívání léků s cílem lépe popsat předepisování těchto léčivých přípravků v praxi při jejich typickém klinickém užívání u reprezentativních skupin předepisujících lékařů a zhodnotit hlavní důvody preskripce. Finální zpráva ze studie do:	31. července 2015
Držitel(é) rozhodnutí o registraci má/mají v rámci předloženého plánu řízení rizik poskytnout protokol poregistrační studie bezpečnosti ke zhodnocení účinnosti kroků pro minimalizaci rizik. Finální zpráva ze studie do:	31. července 2015
Držitel(é) rozhodnutí o registraci má/mají v rámci plánu řízení rizik poskytnout edukační materiál pro předepisující lékaře a pro pacientky. Ten bude přiložen k plánu řízení rizik, bude zdůrazňovat rizika a upozornění o tromboembolii (např. prostřednictvím kontrolního seznamu, který bude proveden na vnitrostátní úrovni).	Návrh edukačních materiálů do 3 měsíců po rozhodnutí Evropské komise