

## Vēstule veselības aprūpes speciālistam par Diane-35 un patentbrīvām zālēm\*, kas satur 2 mg ciproterona acetāta un 35 µg etinilestradiola: brīdinājumu papildinājums, jaunas kontraindikācijas un atjaunināta indikācija

Godātais veselības aprūpes speciālist!

Bayer Pharma AG sadarbībā ar patentbrīvo zāļu reģistrācijas apliecības īpašniekiem pēc vienošanās ar Eiropas Zāļu aģentūru (turpmāk – EMA) un Latvijas Zāļu valsts aģentūru vēlas Jums sniegt informāciju par rezultātiem, kas tika iegūti, vērtējot ar 2 mg ciproterona acetātu un 35 µg etinilestradiolu saturošu zāļu lietošanu saistīto jau zināmo trombembolijas risku un guvumu, ko sniedz minētās zāles. Vērtēšanu veica Eiropas Zāļu aģentūras riska vērtēšanas komiteja (turpmāk – PRAC), balstoties uz izteiktām bažām par venozas un arteriālas trombembolijas (VTE un ATE) risku saistībā ar šo zāļu lietošanu.

### Kopsavilkums

PRAC ieteikumi ir šādi:

- Diane-35 un citas patentbrīvās zāles\* ir indicētas sievietēm reproduktīvā vecumā vidēji smagas līdz smagas androgēnkarīgas *acne* (ar vai bez seborejas) un/vai hirsutisma ārstēšanai.
- *Acne* ārstēšanu ar Diane-35 un citām patentbrīvajām zālēm\* drīkst uzsākt tikai tad, ja vietēju līdzekļu lietošana vai sistēmiska antibakteriāla ārstēšana nav sniegusi nepieciešamo rezultātu.
- Tā kā Diane-35 un citas patentbrīvās zāles\* ir arī hormonāls kontraceptīvs līdzeklis, to nedrīkst lietot kopā ar citiem hormonāliem kontraceptīviem līdzekļiem.
- Lai palielinātu informētību par trombembolijas risku un riska faktoriem (piemēram, pieaugot vecumam, smēķēšana, imobilizācija) saistībā ar Diane-35 un citu patentbrīvo zāļu\* lietošanu, ir akcentēti brīdinājumi un piesardzības pasākumi saistībā ar šo risku.

### Papildinformācija par zāļu lietošanas drošumu un ieteikumi

PRAC izvērtēja visus pieejamos datus, tostarp publicēto literatūru, par trombembolijas risku, kā arī guvumiem zālēm, kas satur 2 mg ciproterona acetāta un 35 µg etinilestradiola.

PRAC secina, ka VTE un ATE risks ir paaugstināts, lietojot zāles, kas satur 2 mg ciproterona acetāta un 35 µg etinilestradiola. Visaugstākais VTE risks ir pirmajā gadā, kad sieviete uzsāk Diane-35 un citu patentbrīvo zāļu\* lietošanu vai kad viņa atsāk vai pāriet uz tā lietošanu pēc vismaz 1 mēnesi ilga pārtraukuma.

Epidemioloģiskos pētījumos ir norāde, ka zāļu, kas satur 2 mg ciproterona acetāta un 35 µg etinilestradiola, lietotājam VTE biežums ir 1,5 līdz 2 reizes augstāks nekā tām, kuras lieto levonorgestrelu saturošus kombinētos perorālos kontraceptīvos līdzekļus (turpmāk – KPKL), un risks var būt tāds pats kā dezogestrelu / gestodēnu / drospirīnonu saturošiem KPKL.

Lai novērstu komplikācijas un letālus iznākumus un lai veicinātu savlaicīgu un pareizu VTE diagnosticēšanu, ir svarīgi, ka veselības aprūpes speciālisti un sievietes, kas lieto zāles, kuras satur 2 mg ciproterona acetāta un 35 µg etinilestradiola, zina par VTE riskiem. Tādēļ tiks izplatīti izglītojoši materiāli ārstiem un pacientiem. Tiks izdarīti grozījumi Zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā.

### Aicinājums ziņot

Atgādinām, ka saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā ārstniecības personām un farmaceitiem jāziņo par novērotām iespējamām zāļu blaknēm Zāļu valsts

aģentūrai, sūtot ziņojumu (veidlapa „Ziņojums par zāļu blakusparādībām”) pa faksu 67078428 vai pa pastu Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003. Ziņojumus iespējams nosūtīt arī ar interneta starpniecību no ZVA mājaslapas [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv) - vertikālā sleja lapas labajā pusē -1.izvēlnē „Ziņot par zāļu blakusparādību”. Steidzamības un/vai papildinformācijas nepieciešamības gadījumā, zvanot pa tālr. 67078442

Lūdzu, ziņojiet par visām zāļu blakusparādībām

- saistībā ar Diane-35 lietošanu uz:

Tālr.: + 371 6784 5563

Fakss : + 371 6731 2598

E-pasts: [Pharmacovigilance.baltic@bayer.com](mailto:Pharmacovigilance.baltic@bayer.com)

- saistībā ar Femina lietošanu uz:

Tālr.: + 371 6784 0082

Fakss : + 371 6756 6882

E-pasts: [anete.rudzite@takeda.com](mailto:anete.rudzite@takeda.com)

- saistībā ar Chloe lietošanu uz:

Tālr.: + 371 6733 2451

Fakss : + 371 6733 8623

E-pasts: [Pharmacovigilance.latvia@sanofi.com](mailto:Pharmacovigilance.latvia@sanofi.com)

## Uzņēmumu kontaktinformācija

SIA Bayer  
Skanstes iela 50,  
Rīga LV-1013  
Tālrunis: 67845563

Sanofi-aventis Latvia SIA  
Kr. Valdemāra iela 33-8,  
Rīga LV-1010  
Tālrunis: 67332451

Takeda Latvia SIA  
Duntes iela 6  
Rīga LV-1013  
Tālrunis: 67840082

## Pielikums

Grozījumi attiecīgajās Zāļu apraksta sadaļās.

Ar cieņu



SIA Bayer Medicīnas direktores  
*Alina Tikusiene* vārdā  
Dr. Aija Endeles  
Padomniece medicīnas jautājumos



Andis Kalvišķis  
Sanofi-aventis Latvia SIA  
Medicīnas nodaļas vadītājs



Anete Rudzīte  
Takeda Latvia SIA  
Atbildīgā par zāļu reģistrāciju

\* Chloe 35 mikrogramu/ 2 mg apvalkotās tabletes, Femina 2 mg/35 mikrogrami apvalkotās tabletes un citas patentbrīvās zāles

## PIELIKUMS

### Grozījumi attiecīgajos zāļu apraksta apakšpunktos

#### 4.1. apakšpunkts      **Terapeitiskās indikācijas**

*[Šobrīd apstiprinātās indikācijas dzēstas un aizvietotas ar sekojošām:]*

Vidēji smagu vai smagu androgēnatkarīgu piņņu (ar vai bez seborejas) un/vai hirsutisma ārstēšanai sievietēm reproduktīvā vecumā.

Piņņu ārstēšanai <piešķirtais nosaukums> jāizmanto tikai tad, ja lokāla terapija vai sistēmiskā antibakteriālā terapija izrādījusies neefektīva.

Tā kā <piešķirtais nosaukums> ir arī hormonālās kontracepcijas līdzeklis, to nedrīkst lietot kopā ar citiem hormonālās kontracepcijas līdzekļiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### 4.2. apakšpunkts      **Devas un lietošanas veids**

*[Šajā apakšpunktā ievietots tālāk minētais teksts]*

*[...]*

#### **Lietošanas ilgums**

Simptomu atvieglošanai nepieciešamais laiks ir vismaz trīs mēneši. Ārstējošajam ārstam periodiski jāizvērtē nepieciešamība turpināt terapiju.

*[...]*

#### 4.3. apakšpunkts:      **Kontrindikācijas**

*[Šajā apakšpunktā ievietotas tālāk minētās kontrindikācijas]*

*[...]*

- Vienlaicīga lietošana ar citiem hormonālās kontracepcijas līdzekļiem (skatīt 4.1. apakšpunktu).
- Pašlaik esoša vai anamnēzē bijusi venoza tromboze (dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija).
- Pašlaik esoša vai anamnēzē bijusi arteriāla tromboze (piemēram, miokarda infarkts) vai prodroma stāvokļi (piemēram, stenokardija un pārejošas išēmijas lēkme).
- Pašlaik esoši vai anamnēzē bijuši cerebrovaskulāri traucējumi.
- Smagi vai vairāki venozas vai arteriālas trombozes riska faktori (skatīt 4.4. apakšpunktu), piemēram:
  - cukura diabēts ar vaskulāriem simptomiem;
  - smaga hipertensija;
  - smaga dislipoproteinēmija;
- Iedzimta vai iegūta nosliece uz venozu vai arteriālu trombozi, piemēram, aktivētā proteīna C (APC) rezistence, antitrombīna III trūkums, proteīna C trūkums, proteīna S trūkums, hiperhomocisteinēmija un antivielas pret fosfolipīdiem (antivielas pret kardiolipīnu, lupus antikoagulants).

*[...]*

#### 4.4. apakšpunkts      **Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

*[Šajā apakšpunktā ievietots tālāk minētais teksts]*

<Zāļu nosaukums> sastāv no progestagēna ciproterona acetāta un estrogēna etinilestradiola un to lieto 21 dienu no ikmēneša cikla. Zāļu sastāvs līdzinās kombinētās perorālās kontracepcijas līdzekļu (KPKL) sastāvam.

### Lietošanas ilgums

Simptomu atvieglošanai nepieciešamais laiks ir vismaz trīs mēneši. Ārstējošajam ārstam periodiski jāizvērtē nepieciešamība turpināt terapiju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

[...]

Ja pacientei ir kāds no tālāk minētajiem stāvokļiem vai riska faktoriem, rūpīgi jāizvērtē <zāļu nosaukums> lietošanas ieguvuma un iespējamo risku attiecība individuāli katrai sievietei un pirms izšķiršanās par <zāļu nosaukums> lietošanu jāpārrunā to ar viņu. Ja kāda no šīm slimībām vai riska faktoriem parādās no jauna, kļūst smagāka vai paasinās, sievietei nekavējoties jākonsultējas ar savu ārstu. Ārstam jāizlemj, vai <zāļu nosaukums> lietošana jāpārtrauc.

[...]

### Asinsrites traucējumi

- <Zāļu nosaukums> lietošana saistīta ar palielinātu vēnu trombembolijas (VTE) risku, salīdzinot ar zāļu nelietošanu. Visaugstākais VTE risks ir pirmajā gadā, kad sieviete uzsāk <zāļu nosaukums> lietošanu, vai arī atkārtoti uzsākot zāļu lietošanu vai mainot zāles pēc vismaz mēnesi ilga zāļu nelietošanas perioda. Venoza trombembolija var būt letāla 1-2% gadījumā.
- Epidemioloģiskie pētījumi liecina, ka <zāļu nosaukums> lietotājiem VTE biežums ir 1,5 līdz 2 reizes lielāks, nekā levonorgestrelu saturošu kombinēto perorālās kontracepcijas līdzekļu (KPKL) lietošanas gadījumā, un var būt līdzīgs dezogestrelu / gestodēnu / drospirenonu saturošu KPKL riskam.
- Starp <zāļu nosaukums> lietotājiem var būt pacientes ar paaugstinātu kardiovaskulāro risku, piemēram, saistībā ar policistisko olnīcu sindromu.
- Epidemioloģiskajos pētījumos konstatēta hormonālās kontracepcijas saistība ar paaugstinātu arteriālās trombembolijas (miokarda infarkta, pārejošas išēmijas lēkmes) risku.
- Ļoti retos gadījumos hormonālās kontracepcijas lietotājiem ziņots par trombozi citos asinsvados, piemēram, aknu, apzarņa, nieru, smadzeņu vai tīklenes vēnās un artērijās.
- Venozās vai arteriālās trombozes vai cerebrovaskulāru traucējumu gadījumā simptomi var būt šādi: neparastas sāpes un/vai tūska vienā kājā; pēkšņas stipras sāpes krūtīs, kas var izstarot uz kreiso roku; pēkšņš elpas trūkums; pēkšņa klepus lēkme; jebkādas neparastas, smagas, ilgstošas galvassāpes; pēkšņš daļējs vai pilnīgs redzes zudums; diplopija; neskaidra runa vai afāzija; reibonis; kolapss ar vai bez fokālām lēkmēm; nespēks vai ļoti izteikts nejutīgums, kas pēkšņi skar vienu ķermeņa pusi vai daļu; kustību traucējumi; "akūts" vēders.
- Venozas trombembolijas risku palielina:
  - vecums;
  - smēķēšana (risks palielinās līdz ar smēķēšanas intensitāti un vecumu, sevišķi sievietēm, kas vecākas par 35 gadiem. Sievietēm vecumā virs 35 gadiem stingri jāiesaka nesmēķēt, ja viņas vēlas lietot <zāļu nosaukums>);
  - pozitīva ģimenes anamnēze (venoza trombembolija brāļiem un māsām vai vecākiem relatīvi agrā vecumā). Ja ir aizdomas par pārmantotu predispozīciju, sievietei jākonsultējas ar speciālistu, pirms izšķirties par jebkāda hormonālās kontracepcijas līdzekļa lietošanu;
  - ilgstoša imobilizācija, lielas ķirurģiskas operācijas, jebkādas kāju operācijas, lielas traumas. Šādos gadījumos ieteicams pārtraukt KPKL lietošanu (plānveida ķirurģisku operāciju gadījumā vismaz

četras nedēļas pirms operācijas) un atsākt lietošanu tikai divas nedēļas pēc pilnīgas kustību atjaunošanās. Ieteicams apsvērt antitrombotiskas terapijas uzsākšanu, ja <zāļu nosaukums> lietošana nav laikus pārtraukta;

- aptaukošanās (ķermeņa masas indekss ir lielāks par 30 kg/m<sup>2</sup>).

- Arteriālas trombembolijas vai cerebrovaskulāru traucējumu risku palielina:
  - vecums;
  - smēķēšana (risks palielinās līdz ar smēķēšanas intensitāti un vecumu, sevišķi sievietēm, kas vecākas par 35 gadiem. Sievietēm vecumā virs 35 gadiem stingri jāiesaka nesmēķēt, ja viņas vēlas lietot <zāļu nosaukums>);
  - dislipoproteinēmija;
  - aptaukošanās (ķermeņa masas indekss ir lielāks par 30 kg/m<sup>2</sup>);
  - hipertensija;
  - migrēna;
  - sirds vārstuļu slimība;
  - ātriju fibrilācija;
  - pozitīva ģimenes anamnēze (arteriāla tromboze brāļiem un māsām vai vecākiem relatīvi agrā vecumā). Ja ir aizdomas par pārmantotu predispozīciju, sievieti jānozīmē konsultācijai ar speciālistu, pirms izšķirties par jebkāda hormonālās kontracepcijas līdzekļa lietošanu.
- Citas slimības, kas ir saistītas ar nevēlamām blakusparādībām asinsrites sistēmā, ir cukura diabēts, sistēmas sarkanā vilkēde, hemolītiski urēmiskais sindroms, hroniska iekaisīga zarnu slimība (Krona slimība vai čūlainais kolīts), kā arī sirpjveida šūnu anēmija.
- Jāpatur prātā paaugstināts trombembolijas risks pēcdzemdību periodā (skatīt informāciju 4.6. apakšpunktā "Grūtniecība un barošana ar krūti").
- Migrēnas lēkmju biežuma vai stipruma palielināšanās <zāļu nosaukums> lietošanas laikā (kas var būt prodroma stāvoklis smadzeņu asinsrites traucējumiem) var būt par iemeslu nekavējošai <zāļu nosaukums> lietošanas pārtraukšanai.

Sievietēm, kuras lieto <zāļu nosaukums>, noteikti jāiesaka sazināties ar ārstu iespējamo trombozes simptomu gadījumā. Apstiprinātas trombozes vai tās aizdomu gadījumā <zāļu nosaukums> lietošana jāpārtrauc. Tā kā antikoagulantu (kumarīnu) terapija ir teratogēna, nepieciešams izmantot adekvātu kontracepcijas metodi.

#### **4.8. apakšpunkts. Nevēlamās blakusparādības**

*[Šajā apakšpunktā ievietots tālāk minētais teksts]*

*[...]*

- Visām sievietēm, kuras lieto <zāļu nosaukums>, ir paaugstināts trombembolijas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*[Tālāk minētais ievietots blakusparādību tabulā]*

- Asinsvadu sistēmas traucējumi Reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ): trombembolija

*[Tālāk minētais ievietots blakusparādību tabulā]*

Lietojot <zāļu nosaukums>, ziņots par tālāk norādītajām nopietnajām blakusparādībām, kas uzskaitītas 4.4. apakšpunktā "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā":

- venozas trombembolijas gadījumi;
- arteriālas trombembolijas gadījumi.

*[...]*