

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) για τη μη παρεμβατική επιβεβλημένη τελική έκθεση PASS για το (τα) φαρμακευτικό(-ά) προϊόν(-τα) που περιέχει(-ουν) τη δραστική ουσία οξική χλωρμαδινόνη (CMA), αιθινυλοιστραδιόλη (EE) και καλύπτεται(-ονται) από την τελική έκθεση PASS, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα της επιβεβλημένης PASS με τίτλο «Retrospective Cohort Study on the Risk of Venous Thromboembolism» (Αναδρομική μελέτη κοόρτης σχετικά με τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής) (RIVET-RCS), η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο ΦΘΕ που σχετίζεται με τη χρήση χλωρμαδινόνης/αιθινυλοιστραδιόλης θα πρέπει να αντανakλώνται στις πληροφορίες των προϊόντων συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών (CHC) που περιέχουν CMA/EE. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, ο ετήσιος κίνδυνος ΦΘΕ σε γυναίκες οι οποίες χρησιμοποιούν συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά που περιέχουν χλωρμαδινόνη/αιθινυλοιστραδιόλη εκτιμάται σε 6-9 περιστατικά ΦΘΕ ανά 10.000 γυναίκες. Ο αριθμός αυτός συγκρίνεται με ετήσια επίπτωση 5-7 περιστατικών ΦΘΕ ανά 10.000 γυναίκες οι οποίες χρησιμοποιούν συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά που περιέχουν λεβονοργεστρέλη, νορεθιστερόνη ή νοργεστιμάτη/αιθινυλοιστραδιόλη, καθώς και 2 περιστατικών ΦΘΕ ανά 10.000 γυναίκες οι οποίες δεν χρησιμοποιούν συνδυασμένο ορμονικό αντισυλληπτικό.

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με την τελική έκθεση της μελέτης PASS, η PRAC έκρινε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος και στους όρους της άδειας κυκλοφορίας ήταν δικαιολογημένες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τα αποτελέσματα της μελέτης για το (τα) φαρμακευτικό(-ά) προϊόν(-τα) που περιέχει(-ουν) τη δραστική ουσία οξική χλωρμαδινόνη (CMA), αιθινυλοιστραδιόλη (EE) και καλύπτεται(-ονται) από την τελική έκθεση PASS, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που αναφέρεται(-ονται) παραπάνω παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που καλύπτονται από την παρούσα τελική έκθεση PASS πρέπει να τροποποιηθούν.

## **Παράρτημα II**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)  
προϊόντος(-ων)**

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)**

- Παράγραφος 4.4- Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

[...]

Η χρήση οποιουδήποτε συνδυασμένου ορμονικού αντισυλληπτικού (CHC) αυξάνει τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε σύγκριση με τη μη χρήση. Τα προϊόντα που περιέχουν λεβονοργεστρέλη, νοργεστιμάτη ή νορεθιστερόνη έχουν συσχετιστεί με τον χαμηλότερο κίνδυνο ΦΘΕ. Δεν είναι ακόμη γνωστό πώς συγκρίνεται ο κίνδυνος με το {(Επινοηθείσα) ονομασία} με αυτά τα προϊόντα χαμηλότερου κινδύνου. Άλλα CHC που περιέχουν γλωρμαδινόνη/αιθινυλοιστραδιόλη όπως το [Επινοηθείσα ονομασία] μπορεί να ενέχουν κατά 1,25 φορές αυξημένο κίνδυνο σε σύγκριση με τη λεβονοργεστρέλη (LNG). Η απόφαση για τη χρήση οποιουδήποτε προϊόντος εκτός από προϊόν που είναι γνωστό ότι έχει τον χαμηλότερο κίνδυνο ΦΘΕ θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από συζήτηση με τη γυναίκα προκειμένου να διασφαλιστεί ότι κατανοεί τον κίνδυνο ΦΘΕ με τα CHC, πώς οι τρέχοντες παράγοντες κινδύνου της επηρεάζουν αυτόν τον κίνδυνο, καθώς και ότι ο κίνδυνος ΦΘΕ είναι υψηλότερος κατά το πρώτο έτος χρήσης. Υπάρχουν επίσης ορισμένα στοιχεία που καταδεικνύουν ότι ο κίνδυνος είναι αυξημένος κατά την επανέναρξη ενός CHC μετά από διακοπή της χρήσης για 4 εβδομάδες ή περισσότερο.

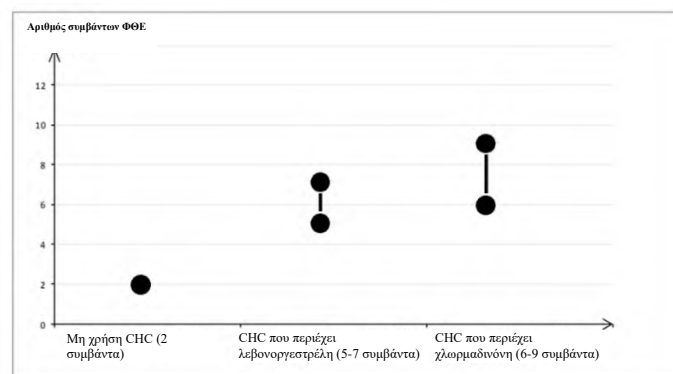
[...]

Από τις 10.000 γυναίκες που χρησιμοποιούν ένα CHC που περιέχει λεβονοργεστρέλη, περίπου 6<sup>1</sup> θα αναπτύξουν ΦΘΕ σε ένα έτος.

Δεν είναι ακόμη γνωστό πώς ο κίνδυνος με CHC που περιέχουν γλωρμαδινόνη συγκρίνεται με τον κίνδυνο με τα CHC που περιέχουν λεβονοργεστρέλη.

**Εκτιμάται ότι από τις 10.000 γυναίκες οι οποίες χρησιμοποιούν CHC που περιέχει γλωρμαδινόνη, 6 έως 9 γυναίκες θα εμφανίσουν ΦΘΕ σε ένα έτος. Ο αριθμός αυτός συγκρίνεται με περίπου 6<sup>1</sup> γυναίκες οι οποίες χρησιμοποιούν CHC που περιέχει λεβονοργεστρέλη.**

#### **Αριθμός συμβάντων ΦΘΕ ανά 10.000 γυναίκες σε ένα έτος**



[...]

**1Μέσο σημείο του εύρους 5-7 ανά 10.000 γυναίκες-έτη, βάσει σχετικού κινδύνου για τα CHC που περιέχουν λεβονοργεστρέλη σε σύγκριση με τη μη χρήση περίπου 2,3 έως 3,6.**

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)**

**Παράγραφος 2 - Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το [Επινοηθείσα ονομασία]**

[...]

- Από τις 10.000 γυναίκες οι οποίες δεν χρησιμοποιούν συνδυασμένο ορμονικό αντισυλληπτικό και δεν είναι έγκυες, περίπου 2 θα εμφανίσουν θρόμβωση σε ένα έτος.

- Από τις 10.000 γυναίκες οι οποίες χρησιμοποιούν συνδυασμένο ορμονικό αντισυλληπτικό που περιέχει λεβονοργεστρέλη, νορεθιστερόνη ή νοργεστιμάτη, περίπου 5-7 θα εμφανίσουν θρόμβωση σε ένα έτος.

~~- Δεν είναι ακόμη γνωστό πώς ο κίνδυνος θρόμβωσης με το [Επινοηθείσα] ονομασία] συγκρίνεται με τον κίνδυνο με ένα συνδυασμένο ορμονικό αντισυλληπτικό που περιέχει λεβονοργεστρέλη.~~

**- Από τις 10.000 γυναίκες οι οποίες χρησιμοποιούν ένα συνδυασμένο ορμονικό αντισυλληπτικό που περιέχει γλωμαδινόνη, όπως το [Επινοηθείσα ονομασία], περίπου 6 έως 9 γυναίκες θα εμφανίσουν θρόμβωση σε ένα έτος.**

- Ο κίνδυνος θρόμβωσης διαφέρει ανάλογα με το ατομικό σας ιατρικό ιστορικό (βλ. «Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο να εμφανίσετε θρόμβωση» παρακάτω)

Επιπλέον, στην ίδια παράγραφο προτείνεται επίσης η ακόλουθη αλλαγή:

|   | <b>Κίνδυνος εμφάνισης θρόμβωσης σε ένα έτος</b>                                   |
|---|---|
| Γυναίκες οι οποίες <b>δεν χρησιμοποιούν</b> συνδυασμένο ορμονικό χάπι/αυτοκόλλητο επίθεμα/δακτύλιο και δεν είναι έγκυες                     | Περίπου 2 στις 10.000 γυναίκες  |
| Γυναίκες οι οποίες χρησιμοποιούν συνδυασμένο ορμονικό αντισυλληπτικό χάπι που περιέχει <b>λεβονοργεστρέλη, νορεθιστερόνη ή νοργεστιμάτη</b> | Περίπου 5-7 στις 10.000 γυναίκες  |
| <b><u>Γυναίκες οι οποίες χρησιμοποιούν το [Επινοηθείσα ονομασία]</u></b>  | <del>Δεν είναι ακόμη γνωστό.</del> <b><u>Περίπου 6-9 στις 10.000 γυναίκες</u></b> |

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

**Όροι για την (τις) άδεια(-ες) κυκλοφορίας**

**Αλλαγές που πρέπει να γίνουν στους όρους της (των) άδειας(-ών) κυκλοφορίας του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) τη δραστική ουσία οξική χλωρμαδινόνη (CMA), αιθινυλοιστραδιόλη (EE) και καλύπτεται(-ονται) από τη μη παρεμβατική επιβεβλημένη τελική έκθεση PASS**

Ο (Οι) κάτοχος(-οι) της άδειας κυκλοφορίας θα καταργήσει(-ουν) τον ακόλουθο όρο (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

**Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων:**

Ο ακόλουθος όρος για την άδεια κυκλοφορίας μπορεί να διαγραφεί μόλις οριστικοποιηθεί η τρέχουσα διαδικασία:

~~«Για συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά που περιέχουν χλωρμαδινόνη: Οι ΚΑΚ των CHC που περιέχουν χλωρμαδινόνη θα πρέπει να διεξαγάγουν μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας για τη σύγκριση του κινδύνου ΦΘΕ με χλωρμαδινόνη/αιθινυλοιστραδιόλη έναντι λεβονοργεστρέλης/αιθινυλοιστραδιόλης. Το πρωτόκολλο αυτής της μελέτης πρέπει να υποβληθεί στην PRAC εντός 6 μηνών από την κοινοποίηση της απόφασης της Ευρωπαϊκής Επιτροπής. Η τελική έκθεση της μελέτης πρέπει να υποβληθεί έως: τέλη Δεκεμβρίου του 2018.»~~

Επιπλέον, ο (οι) ΚΑΚ που διαθέτουν ΣΔΚ και δεν το έχουν ήδη πράξει, πρέπει να υποβάλουν επικαιροποιημένο ΣΔΚ εντός 6 μηνών μετά την οριστικοποίηση της τρέχουσας διαδικασίας, προκειμένου να ληφθούν υπόψη τα ακόλουθα ζητήματα:

- Κατάργηση της PASS κατηγορίας I από όλα τα μέρη του ΣΔΚ,
- Κατάργηση του εγγράφου ερωτήσεων και απαντήσεων ως επιπρόσθετου μέτρου ελαχιστοποίησης κινδύνου (aRMM).

#### **Παράρτημα IV**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**



## Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

|   |                                |
|---|--------------------------------|
| Έγκριση της γνώμης της CMDh:  | Συνεδρίαση της CMDh Ιανουάριος |
| Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:                      | 10 Μαρτίου 2024                |
| Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας): | 9 Μαΐου 2024                   |