

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni završnog izvješća zadanog neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. *post-authorisation safety study*, PASS) za lijek(ove) koji sadrži(e) djelatne tvari klormadinonacetat (CMA) i etinilestradiol (EE) i na koji(e) se odnosi završno izvješće PASS ispitivanja, znanstveni zaključci su sljedeći:

Uzimajući u obzir rezultate zadanog PASS-a pod nazivom „Retrospektivno kohortno ispitivanje o riziku od venske tromboembolije“ (engl. "*Retrospective Cohort Study on the Risk of Venous Thromboembolism*", RIVET-RCS), PRAC je zaključio da je informacije o riziku od VTE povezanom s primjenom klormadinona/etinilestradiola potrebno navesti u informacijama o lijeku za kombinirane hormonske kontraceptive (KHK) koji sadrže CMA/EE. Na temelju tih rezultata, godišnji rizik od VTE u žena koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive koji sadrže klormadinon/etinilestradiol procjenjuje se na 6-9 slučajeva VTE na 10 000 žena, a u usporedbi s godišnjom incidencijom od 5-7 slučajeva VTE na 10 000 žena koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive koji sadrže levonorgestrel, noretisteron ili norgestimat/etinilestradiol, te s 2 slučaja VTE na 10 000 žena koje ne koriste kombinirane hormonske kontraceptive.

Stoga, uzimajući u obzir dostupne podatke iz završnog izvješća PASS ispitivanja, PRAC smatra da su izmjene u informacijama o lijeku i uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka proizašlih iz rezultata ispitivanja za lijek(ove) koji sadrži(e) djelatne tvari klormadinonacetat (CMA) i etinilestradiol (EE) i na temelju završnog izvješća PASS ispitivanja, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika navedenog(ih) lijeka(ova) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove na koje se odnosi ovo završno izvješće PASS ispitivanja.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

<Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)>

- Dio 4.4 - Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[...]

Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kad se ne primjenjuje. Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimati ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE. Nije još poznato koliki je rizik uz ~~[Novoizumljeno ime]~~ u odnosu na lijekove s niskim rizikom. **Drugi KHK-i koji sadrže klormadinon/etinilestradiol kao što je [Novoizumljeno ime] mogu imati 1,25 puta veći rizik u usporedbi s levonorgestrelom.** Odluku o primjeni nekog drugog lijeka umjesto onog za kojeg je poznato da ima najniži rizik od VTE treba donijeti samo nakon razgovora sa ženom kako bi se potvrdilo da razumije koliki je rizik od VTE uz KHK-e i kako njezini trenutno prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik, te da je njezin rizik od VTE najviši tijekom prve godine primjene. Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kada se KHK-i ponovno počnu primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.

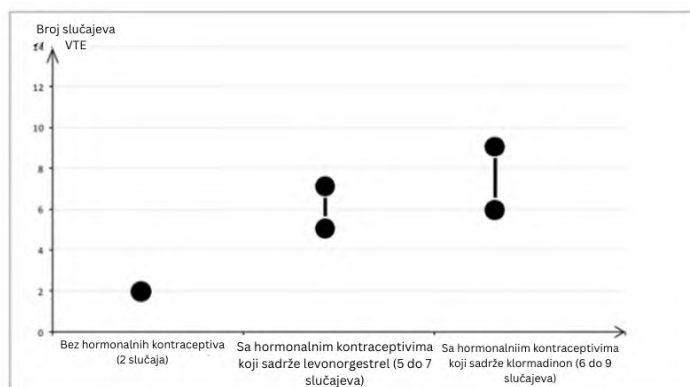
[...]

Od 10 000 žena koje uzimaju KHK koji sadrži levonorgestrel, njih približno 6¹ razviti će VTE u godinu dana.

Još nije poznato koliki je rizik uz KHK-e koji sadrže klormadinon u usporedbi s rizikom uz KHK-e koji sadrže levonorgestrel

Procjenjuje se da će na 10 000 žena koje koriste KHK-e koji sadrže klormadinon, između 6 i 9 žena razviti vensku tromboemboliju (VTE) u razdoblju od godine dana; u usporedbi s otprilike 6¹ žena koje koriste KHK-e koji sadrže levonorgestrel.

Broj slučajeva VTE na 10 000 žena u jednoj godini



[...]

¹ **Srednja točka raspona od 5-7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika kod uzimanja KHK-a koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja koji iznosi približno 2,3 do 3,6.**

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)>

Dio 2. - Što morate znati prije nego počnete uzimati [Novoizumljeno ime]

- Od 10 000 žena koje ne uzimaju nijedan kombinirani hormonski kontraceptiv i nisu trudne, oko 2 će razviti krvni ugrušak u godinu dana.
- Od 10 000 žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži levonorgestrel, noretisteron ili norgestimat, otprilike 5-7 će razviti krvni ugrušak u godini dana.
- ~~— Još nije poznato koliki je rizik od krvnog ugruška uz [Novoizumljeno ime] u usporedbi s rizikom uz kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži levonorgestrel.~~
- **Od 10 000 žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži klormadinon, poput [Novoizumljeno ime], između 6 do 9 žena će razviti krvni ugrušak u godinu dana.**
- Rizik od nastanka krvnog ugruška može biti različit ovisno o Vašoj osobnoj povijesti bolesti (pogledajte "Čimbenici koji Vam povećavaju rizik od krvnog ugruška" u nastavku).

Dodatno, u istom dijelu predlaže se sljedeća izmjena:

	Rizik od razvoja krvnog ugruška u godinu dana
Žene koje ne uzimaju kombinirane hormonske tablete/flaster/prsten i nisu trudne	Oko 2 na 10 000 žena
Žene koje uzimaju kombiniranu hormonsku kontracepciju u tabletama koje sadrže levonorgestrel, noretisteron ili norgestimat	Oko 5-7 na 10 000 žena
<u>Žene koje uzimaju [Novoizumljeno ime]</u>	Nije još poznato. <u>Oko 6-9 na 10 000 žena</u>

Prilog III.

Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Izmjene koje je potrebno unijeti u uvjete odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijek(ove) koji sadrže djelatnu tvar klormadinonacetat (CMA), etinilestradiol (EE) i na koji(e) se odnosi završno izvješće zadanog neintervencijskog PASS ispitivanja

Nositelj(i) odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba(ju) ukloniti sljedeći uvjet (novi tekst podcrtan i podebljan, izbrisani tekst ~~prekrižen~~):

Obveza provedbe mjera nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Sljedeći uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet može se izbrisati nakon što trenutni postupak bude završen:

~~„Za kombinirane hormonske kontraceptive koji sadrže klormadinon: Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže klormadinon trebaju provesti ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet radi usporedbe rizika od VTE s klormadinonom/etinilestradiolom naspram levonorgestrela/etinilestradiola. Protokol ovog~~

~~ispitivanja treba podnijeti PRAC-u u roku od 6 mjeseci nakon obavijesti o Odluci Europske komisije. Završno izvješće o ispitivanju treba podnijeti do: kraj prosinca 2018.“~~

Osim toga, nositelj(i) odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji već imaju Plan upravljanja rizikom (RMP), a koji to još nisu učinili, treba(ju) podnijeti ažurirani Plan upravljanja rizikom u roku od 6 mjeseci nakon završetka trenutnog postupka kako bi se riješila sljedeća pitanja:

- Uklanjanje PASS-a kategorije I iz svih dijelova Plana upravljanja rizikom;
- Uklanjanje dokumenta Pitanja i Odgovori kao mjere minimizacije rizika.

Prilog IV.
Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u siječnju 2024.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	10. ožujka 2024.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	09. svibnja 2024.