

Приложение IV

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешенията за употреба и подробно обяснение на разликите спрямо
препоръката на PRAC**

Научни заключения и основания за заключенията

CHMP разглежда препоръката на Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) по-долу от 10 октомври 2013 г. по отношение на комбинирани хормонални контрацептиви, съдържащи хлормадион, дезогестрел, диеногест, дроспиренон, етоногестрел, гестоден, норелгестромин, норгестимат или номегестрол.

1 – Цялостно обобщение на научната оценка

Лекарствени продукти, съдържащи хлормадион, дезогестрел, диеногест, дроспиренон, етоногестрел, гестоден, норелгестромин, норгестимат или номегестрол, са разрешени в Европейския съюз под формата на комбинирани хормонални контрацептиви (КХК). Те се комбинират с различни дози на етинилестрадиол (ЕЕ) или естрадиол (Е2).

През февруари 2013 г. Френската агенция по лекарствата (ANSM) предприема процедура по сезиране съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО въз основа на това, че поради повишения риск от тромбоемболизъм (ТЕ) съотношението полза/риск на тези комбинирани хормонални контрацептиви е станало неблагоприятно в разрешеното понастоящем показание за контрацепция и поради това в интерес на Съюза е въпросът да се отнесе до PRAC. От PRAC е поискано да даде препоръка относно това, дали показанието на лекарствени продукти, съдържащи хлормадион, дезогестрел, диеногест, дроспиренон, етоногестрел, гестоден, норелгестромин, норгестимат или номегестрол, комбинирани с естроген (етинилестрадиол или естрадиол), следва да бъде ограничено и/или да бъде(ат) предприета(и) някаква(и) друга(и) регулаторна(и) мярка(мерки).

PRAC преразглежда всички налични данни от клинични проучвания, фармакоепидемиологични проучвания, публикуваната литература, опита след пускане на пазара, включително отговорите, представени от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ) в писмена форма и при устни обяснения, както и становищата от среща на *ad hoc* експертната група за ефикасността и безопасността на КХК, по-специално по отношение на риска от тромбоемболия.

Тромбоемболичните събития са нежелани събития, които обикновено се появяват във вена на крака (дълбока венозна тромбоза, ДВТ). Когато не е извършена диагностика и не е започнато лечение или когато тромбозата не дава ясни симптоми, съсирекът може да се придвижи нагоре към белия дроб (белодробна емболия, БЕ) или към мозъка (церебрална емболия, ЦЕ). Погрешно диагностициране е напълно възможно, тъй като ТС има дифузни симптоми и е рядко събитие в популацията на здрави млади жени. Като цяло в 1–2% от случаите венозната тромбоемболия (ВТЕ) може да бъде фатална. Сред установените рискови фактори за ВТЕ са анамнеза за ВТЕ, бременност, травма, операция, обездвижване (напр. след операция или дълги полети), затлъстяване и тютюнопушене (т.е. всички ситуации на протромботично състояние). Също така съществуват някои наследствени тромботични дефекти, които повишават риска. Следователно, в информацията за продукта на продуктите се препоръчва преди предписване на КХК да се извърши проверка за лична и фамилна анамнеза за ВТЕ.

Много проучвания оценяват риска от развитие на ВТЕ и нейните усложнения (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм) сред използващите различни КХК. Настоящият преглед потвърждава предишното разбиране, че нивото на риска от ВТЕ с КХК, съдържащи ниска доза етинилестрадиол (етинилестрадиол < 50 µg) е слабо, но се наблюдават разлики в риска от ВТЕ между повечето продукти в зависимост от вида прогестоген, който съдържат. Въз основа на всички налични данни PRAC заключава, че рискът от развитие на ВТЕ се различава между продуктите – като продуктите с по-нисък риск са тези, съдържащи прогестогените левоноргестрел, норетистерон и норгестимат. За някои продукти (т.е. хлормадион, диеногест, номегестрол) към момента няма достатъчно данни за установяване на риска в сравнение с

продуктите с по-нисък риск. За хлормадион това ще бъде изследвано чрез проучване на безопасността след разрешаване за употреба, което е допълнително разгледано по-долу. Проучванията за диеногест и номегестрол са в ход и резултатите ще бъдат представени, когато станат достъпни.

Рискът от ВТЕ с КХК е различен при отделните продукти в зависимост от вида прогестоген, който съдържат. След оценката на всички налични данни PRAC заключава, че:

- Очакваният риск от заболяемост е най-нисък с КХК, съдържащи прогестогените левоноргестрел, норгестимат и норетистерон: очаква се всяка година да настъпват между 5 и 7 случая на ВТЕ на 10 000 жени, които използват тези лекарства.
- Очакваният риск от заболяемост е по-висок с прогестогените етоногестрел и норелгестромин – между 6 и 12 случая годишно на 10 000 жени.
- Очакваният риск от заболяемост е по-висок и с прогестогените гестоден, дезогестрел, дроспиренон – между 9 и 12 случая годишно на 10 000 жени.
- За КХК, съдържащи хлормадион, диеногест и номегестрол, наличните данни са недостатъчни, за да се сравни рискът с този при другите КХК.

За сравнение, при жени, които не използват КХК (не са потребители) и които не са бременни, се очаква да възникнат около 2 случая на ВТЕ на 10 000 жени всяка година.

Доказано е, че най-висок риск от ВТЕ съществува през първата година, когато жената започва прием на хормонални контрацептиви, или когато започва да ги приема отново след период на неизползване от най-малко един месец (Dinger и съавт., 2007, Sidney и съавт., 2013). След първоначално по-високия риск по време на първата година на употреба рискът намалява до постоянно по-ниско ниво. Рискът от ВТЕ е по-висок и при наличието на вътрешни рискови фактори. Като има предвид, че рисковите фактори за ВТЕ се променят с течение на времето, PRAC отбелязва, че е необходимо периодично преоценяване на индивидуалния риск.

Известно е, че с използване на КХК рискът от артериална тромбоемболия (АТЕ) (миокарден инфаркт, мозъчно-съдови инциденти) също се увеличава. Въпреки това няма доказателства за различията между КХК по отношение на свързания с тях относителен риск от АТЕ.

Поради това, въз основа на наличните доказателства, PRAC признава, че при повечето жени ползите, свързани с използването на КХК, далеч надхвърлят риска от сериозни нежелани събития. Няма данни за разликите между тези лекарствени продукти по отношение на полезните ефекти. Въпреки това PRAC препоръчва рутинни мерки за свеждане на риска до минимум, включително подсилване на текста в информацията за продукта, за да се отразят настоящите познания относно рисковете (честота на заболяемост) и симптомите за ВТЕ и АТЕ, и изясняване на състоянията, за които тези продукти са противопоказани. По-специално, тези лекарствени продукти трябва да бъдат противопоказани при пациенти с множество рискови фактори, при пациенти след сериозна операция с продължително обездвижване, при пациенти пушачи и при пациенти с анамнеза или наследствено предразположение към тромбоемболизъм. Освен това е препоръчана проактивна информация за съобщаване на резултатите от настоящото преразглеждане и да се подчертае рискът от тромбоемболични събития чрез пряко съобщение до медицинските специалисти (ПСМС).

В допълнение PRAC налага проучване на безопасността след разрешаване за употреба за по-добро характеризиране на относителния риск от тромбоемболични инциденти поради хлормадион в сравнение с лекарствените продукти, съдържащи левоноргестрел.

Съотношение полза/риск

След като разгледа всички горепосочени данни, PRAC заключава, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, Evra, Ioa и Zoely, за показанието контрацепция остава благоприятно, при условие че бъдат въведени съгласуваните ограничения, предупреждения и други промени в информацията за продукта. В допълнение притежателите на разрешение за употреба на хлормадион трябва да извършат проучване на безопасността след разрешаване за употреба.

Основания за промяна в условията на разрешенията за употреба

Като се има предвид, че

- PRAC разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствените продукти, съдържащи комбинирани хормонални контрацептиви.
- PRAC разгледа всички налични данни от клинични проучвания, фармакоепидемиологични проучвания, публикуваната литература, опита след пускане на пазара, включително отговорите, представени от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ) в писмена форма и при устни обяснения, относно ефикасността и безопасността на лекарствените продукти, съдържащи комбинирани хормонални контрацептиви, по-специално по отношение на риска от тромбоемболизъм. PRAC потвърди известния риск от тромбоемболизъм при употребата на лекарствени продукти, съдържащи комбинирани хормонални контрацептиви, като препоръча ясно етикетиране на симптомите на тромбоемболични събития и на рисковите фактори за тромбоемболични събития.
- PRAC счита, че с оглед на наличните към момента данни за безопасността съотношението полза/риск на комбинираните хормонални контрацептиви е благоприятно, при спазване на ограниченията, предупрежденията и другите промени в информацията за продукта. По-специално, тези лекарствени продукти трябва да бъдат противопоказани при пациенти с множество рискови фактори (наднормено тегло, тютюнопушене, високо кръвно налягане, увеличаване на възрастта и т.н.), при пациенти след сериозна операция с продължително обездвижване и при пациенти с анамнеза или наследствено предразположение към венозна тромбоза. Допълнителните промени в информацията за продукта ще допринесат за по-добро информиране на здравните специалисти и жените с риск от тромбоемболизъм.
- PRAC счита, че ползите от лекарствените продукти, съдържащи комбинирани хормонални контрацептиви, продължават да надвишават рисковете при показанието за контрацепция.
- PRAC счита, че са необходими допълнителни данни за комбинираните хормонални контрацептиви, съдържащи хлормадион, и налага провеждането на проучване на безопасността след разрешаване за употреба (PASS), за да се направи оценка на относителния риск от тромбоемболични събития в резултат на употребата на тези продукти в сравнение с продуктите, съдържащи левоноргестрел.

С оглед на гореизложеното PRAC заключава, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, Evra, Ioa и Zoely, за показанието контрацепция остава благоприятно, при условие че бъдат въведени съгласуваните ограничения, предупреждения, други промени в информацията за продукта и допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум.

2 - Подробно обяснение за разликите от препоръката на PRAC

След преразглеждане на препоръката на PRAC CHMP се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката. Въпреки това CHMP счита, че точката „Фертилитет, бременност и кърмене“ в кратката характеристика на продукта трябва да бъде променена, за да се отрази по-високият риск от ВТЕ в периода след раждането, с оглед да се гарантира съгласуваност с точката, съдържаща предупреждения, в кратката характеристика на продукта.

Следователно, в точката „Бременност“ в кратката характеристика на продукта се добавя следното изречение:

„Повишеният риск от ВТЕ по време на периода след раждането трябва да се вземе предвид при подновяване на приема на [Свободно избрано име] (вж. точка 4.2 и 4.4).“

Не се счита за необходимо извършването на допълнителни изменения.

Становище на CHMP

Като разгледа препоръката на PRAC от 10 октомври 2013 г. съгласно член 107к (параграф 3) от Директива 2001/83/ЕО, CHMP прие становище за промяна на разрешенията за употреба на Evra, Ioa и Zoely. Преразгледаните кратка характеристика на продукта (КХП) и листовка (PL) са посочени в съответните приложения I и IIIB за Evra, Ioa и Zoely.