

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci
a podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru PRAC**

Vědecké závěry a zdůvodnění závěrů

Výbor CHMP zvážil níže uvedené doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) ze dne 10. října 2013 vztahující se ke kombinovaným hormonálním antikoncepčním přípravkům obsahujícím chlormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimát nebo nomegestrol.

1 - Celkový přehled vědeckého hodnocení

Léčivé přípravky obsahující chlormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimát nebo nomegestrol jsou v Evropské unii registrovány jako kombinované hormonální antikoncepční přípravky. Tyto látky jsou kombinovány s různými dávkami ethinylestradiolu nebo s estradiolem.

V únoru 2013 zahájila francouzská agentura pro léčivé přípravky (ANSM) postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě toho, že poměr přínosů a rizik těchto kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků již není v současné registrované indikaci antikoncepce příznivý vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolie (TE), a bylo tedy v zájmu Unie předat záležitost výboru PRAC. Výbor PRAC byl požádán, aby vydal doporučení ohledně toho, zda mají být indikace léčivých přípravků obsahujících chlormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimát nebo nomegestrol v kombinaci s estrogeny (ethinylestradiolem nebo estradiolem) omezeny a/nebo zda mají být přijata nějaká další regulační opatření.

Výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje z klinických studií, farmakoepidemiologických studií, publikované literatury, zkušeností z období po uvedení přípravku na trh včetně odpovědí předložených držiteli rozhodnutí o registraci písemně i při ústním vysvětlení i názory *ad hoc* svolaného setkání odborníků týkající se účinnosti a bezpečnosti kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků, zejména vzhledem k riziku tromboembolie.

Tromboembolické příhody jsou nežádoucí příhody, k nimž dochází v žilách dolních končetin (hluboká žilní trombóza, HŽT). Jestliže není stanovena diagnóza a není zahájena léčba nebo nejsou-li symptomy trombózy jasně zjištělné, může se sraženina pohybovat nahoru směrem do plic (plicní embolie, PE) nebo mozku (mozková embolie, ME). Jelikož se tromboembolie projevuje nejasnými symptomy a v populaci zdravých mladých žen se jedná o vzácnou příhodu, může dojít k chybné diagnóze. Celkově mohou být žilní tromboembolické příhody (VTE) u 1–2 % případů fatální. Známé rizikové faktory VTE zahrnují anamnézu VTE, těhotenství, trauma, chirurgický výkon, imobilizaci (např. po chirurgickém výkonu či dlouhém letu), nadváhu a kouření (tj. všechny protrombotické situace). Existují také určité dědičné trombofilní defekty, které toto riziko zvyšují. V informacích o přípravku je proto doporučeno před předepsáním léčivých přípravků ze skupiny kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků zkontrolovat osobní i rodinnou anamnézu VTE.

Riziko VTE a komplikací (hluboké žilní trombózy, plicní embolie) u uživatelů různých kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků bylo hodnoceno v mnoha studiích. Současné přezkoumání potvrdilo dřívější názor, že u kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků obsahujících nízkou dávku ethinylestradiolu (< 50 µg ethinylestradiolu) je úroveň rizika VTE malá, u většiny přípravků byly ale pozorovány rozdíly v riziku VTE v závislosti na typu obsaženého progestagenu. Na základě veškerých dostupných údajů dospěl výbor PRAC k závěru, že riziko VTE se mezi přípravky liší, přičemž nižší je u přípravků, které jakožto progestageny obsahují levonorgestrel, noretisteron a norgestimát. U některých přípravků (tj. chlormadinonu, dienogestu, nomegestrolu) není v současnosti dostatek údajů pro stanovení rizika oproti přípravkům s nižším rizikem. U chlormadinonu bude toto zkoumáno ve studii bezpečnosti v období po udělení registrace, která je prodiskutována dále. Studie u dienogestu a nomegestrolu pokračují a výsledky budou předloženy, jakmile budou k dispozici.

Riziko VTE u kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků se liší v závislosti na typu obsaženého progestagenu. Po zvážení veškerých dostupných údajů výbor PRAC dospěl k závěru, že:

- odhadovaná incidence rizika je nejnižší u těch kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků, které z progestagenů obsahují levonorgestrel, norgestimát a noretisteron: odhaduje se, že na 10 000 žen, které tyto léčivé přípravky užívají, se každoročně vyskytne 5 až 7 případů VTE,
- odhadovaná incidence rizika je vyšší u progestagenů etonogestrelu a norelgestrominu, u kterých se jedná každoročně o 6 až 12 případů na 10 000 žen,
- odhadovaná incidence rizika je také vyšší u progestagenů gestodenu, desogestrelu, drospirenonu, kde se pohybuje každoročně mezi 9 až 12 případy na 10 000 žen,
- u kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků obsahujících chlormadinon, dienogest a nomegestrol nejsou dostupné údaje dostatečné pro možné srovnání rizika s ostatními přípravky této skupiny.

Pro srovnání u žen, které kombinované hormonální antikoncepční přípravky neužívají (neužívají antikoncepci) a které nejsou těhotné, se každoročně objeví přibližně 2 případy VTE na 10 000 žen.

Bylo prokázáno, že riziko VTE je nejvyšší během prvního roku, kdy žena zahajuje užívání hormonálních antikoncepčních přípravků, nebo pokud znovu zahajuje užívání po minimálně jednom měsíci, kdy přípravky neužívala (Dinger a kol., 2007, Sidney a kol., 2013). Po počátečním vyšším riziku během prvního roku používání riziko klesá na konstantní nižší úroveň. Riziko VTE je také vyšší za přítomnosti vnitřních rizikových faktorů. Vzhledem k tomu, že rizikové faktory VTE se během času mění, konstatoval výbor PRAC, že individuální riziko by mělo být pravidelně znovu hodnoceno.

Je známo, že u uživatelů kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků je zvýšeno také riziko arteriální tromboembolie (ATE) (infarktu myokardu, cerebrovaskulární příhody), nicméně neexistují důkazy o rozdílném relativním riziku ATE mezi těmito přípravky.

Na základě dostupných údajů proto výbor PRAC vzal na vědomí, že přínosy spojené s užíváním kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků u většiny žen převyšují rizika závažných nežádoucích příhod. Rozdíly mezi těmito léčivými přípravky s ohledem na prospěšné účinky nejsou nijak doloženy. Výbor PRAC nicméně doporučil běžná opatření pro minimalizaci rizik včetně posílení slovního odůvodnění v informacích o přípravku tak, aby se v nich odrážely současné znalosti o riziku (míře incidence) i informace o symptomech VTE a ATE a aby byly objasněny situace, za kterých jsou tyto přípravky kontraindikovány. Tyto léčivé přípravky by měly být kontraindikovány zejména u pacientek s více rizikovými faktory, u pacientek po větším chirurgickém výkonu s prodlouženou imobilizací, pacientek, které kouří, a u pacientek s anamnézou tromboembolie nebo dědičnou predispozicí k tomuto stavu. Bylo navíc doporučeno iniciativní sdělení výsledku současného přezkoumání a zdůraznění rizika tromboembolických příhod prostřednictvím přímých informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům.

Výbor PRAC dále uložil provedení bezpečnostní studie z období po uvedení přípravku na trh pro lepší charakterizaci relativního rizika tromboembolických příhod způsobených léčivými přípravky obsahujícími chlormadinon v porovnání s léčivými přípravky obsahujícími levonorgestrel.

Poměr přínosů a rizik

Po zvážení všech výše dostupných skutečností dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků uvedených v příloze I v indikaci antikoncepce zůstává příznivý za předpokladu, že budou zavedena odsouhlasená omezení, upozornění a další změny v informacích o přípravku. Držitelé rozhodnutí o registraci pro chlormadinon mají navíc provést bezpečnostní studii z období po uvedení přípravku na trh.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků ze skupiny kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků,
- výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje z klinických studií, farmakoepidemiologických studií, publikované literatury, zkušeností z období po uvedení přípravku na trh včetně odpovědí předložených držiteli rozhodnutí o registraci písemně i při ústním vysvětlení týkající se účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků ze skupiny kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků, zejména vzhledem k riziku tromboembolie. Výbor PRAC potvrdil známé riziko tromboembolie u léčivých přípravků ze skupiny kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků a doporučil jasné označení symptomů tromboembolických příhod i jejich rizikových faktorů,
- výbor PRAC je toho názoru, že vzhledem k aktuálně dostupným údajům o bezpečnosti je poměr přínosů a rizik kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků příznivý za předpokladu, že budou platit omezení, upozornění a další změny v informacích o přípravku. Tyto léčivé přípravky by měly být kontraindikovány zejména u pacientek s více rizikovými faktory (nadváhou, u kuřáček, ve vyšším věku atd.), u pacientek po větším chirurgickém výkonu s prodlouženou imobilizací a u pacientek s anamnézou žilní trombózy nebo dědičnou predispozicí k žilní trombóze. Další změny v informacích o přípravku přispějí k lepší informovanosti zdravotnických pracovníků i žen o riziku tromboembolie,
- výbor PRAC je toho názoru, že přínosy kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků v indikaci antikoncepce i nadále převyšují rizika,
- výbor PRAC je toho názoru, že pro kombinované hormonální antikoncepční přípravky obsahující chlormadinon jsou nutné další údaje, a uložil provedení bezpečnostní studie z období po uvedení přípravku na trh pro hodnocení relativního rizika tromboembolických příhod způsobených těmito přípravky v porovnání s přípravky obsahujícími levonorgestrel,

výbor PRAC následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků uvedených v příloze I v indikaci antikoncepce zůstává příznivý za předpokladu, že budou zavedeny odsouhlasené podmínky, omezení, upozornění, další změny v informacích o přípravku a další opatření pro minimalizaci rizik.

2 - Podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasil výbor CHMP s celkovými vědeckými závěry a odůvodněním doporučení. Výbor CHMP je nicméně toho názoru, že bod Fertilita, těhotenství a kojení v souhrnu údajů o přípravku by měl být pozměněn a měl by odrážet zvýšené riziko VTE v období po porodu, aby byla zajištěna konzistence s bodem upozornění v souhrnu údajů o přípravku.

Do bodu Těhotenství v souhrnu údajů o přípravku byla proto vložena následující věta:

„Při opakovaném zahajování užívání přípravku [smyšlený název] je nutné vzít v úvahu zvýšené riziko VTE v období po porodu (viz bod 4.2 a 4.4).“

Žádné další úpravy nejsou považovány za nutné.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP je po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 10. října 2013 podle čl. 107k odst. 3 směrnice 2001/83/ES toho názoru, že rozhodnutí o registraci kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků obsahujících chlormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon,

etonogestrel, gestoden a norgestimát by měla být pozměněna. Úpravy odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III.

Rozhodnutí o registraci pro kombinované hormonální antikoncepční přípravky obsahující chlormadinon platí za předpokladu, že budou splněny podmínky uvedené v příloze IV.