

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelserne samt detaljeret redegørelse for
afvigelserne fra anbefalingen fra PRAC (Det Europæiske
Lægemiddelagenturs Udvalg for Risikovurdering inden for
Lægemiddelvurdering)**

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for konklusionerne

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling af 10. oktober 2013 om kombinerede hormonale kontraceptiva indeholdende chlormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimat eller nomegestrol.

1 – Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Lægemidler indeholdende chlormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimat og nomegestrol er godkendt i EU som kombinerede hormonale kontraceptiva. Disse stoffer kombineres med forskellige doser ethinylestradiol (EE) eller med estradiol (E2).

I februar 2013 indledte den franske lægemiddelstyrelse (ANSM) en indbringelsesprocedure i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF med den begrundelse, at benefit/risk-forholdet for disse kombinerede hormonale kontraceptiva var blevet negativt til den nuværende godkendte indikation antikonception som følge af den øgede risiko for tromboemboli (TE), og at det derfor var i EU's interesse at indbringe sagen for PRAC. PRAC blev anmodet om at fremsætte en anbefaling for, om indikationen for lægemidler indeholdende chlormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimat eller nomegestrol kombineret med et østrogen (ethinylestradiol eller estradiol) burde begrænses, og/eller der burde træffes andre forskriftsmæssige foranstaltninger.

PRAC gennemgik alle foreliggende data fra kliniske undersøgelser, farmakoepidemiologiske undersøgelser, den publicerede litteratur og erfaringer efter markedsføring, herunder markedsføringstilladelsesindehavernes skriftlige besvarelser og mundtlige fremlæggelser, samt udtalelse fra et *ad hoc*-ekspertmøde om virkningen og sikkerheden af kombinerede hormonale kontraceptiva, herunder risikoen for tromboemboli.

Tromboemboliske hændelser er uønskede hændelser, der sædvanligvis forekommer i en vene i benet (dyb venetrombose, DVT). Ved manglende diagnosticering og behandling eller i mangel af klare symptomer på trombose kan blodproppen bevæge sig opad til lungerne (lungeemboli) eller hjernen (hjerneemboli). Fejldiagnose er mulig, da tromboemboliske hændelser giver diffuse symptomer og er en sjælden hændelse hos populationen af raske unge kvinder. Samlet kan venøse tromboemboliske hændelser være fatale i 1-2 % af tilfældene. Kendte risikofaktorer for venøs tromboemboli er tidligere venøs tromboemboli, graviditet, traumer, operationer, immobilisering (f.eks. efter operationer eller lange flyrejser), fedme og rygning (dvs. situationer svarende til en protrombotisk tilstand). Derudover er risikoen øget ved visse arvelige trombofile defekter. I produktinformationen for kombinerede hormonale kontraceptiva anbefales det derfor, at der optages personlig og familiær anamnese vedrørende venøs tromboemboli, før produkterne ordineres.

Mange undersøgelser har vurderet risikoen for venøs tromboemboli og dens komplikationer (dyb venetrombose, lungeemboli) hos brugerne af forskellige kombinerede hormonale kontraceptiva. Nærværende gennemgang bekræftede den tidligere opfattelse, at risikoen for venøs tromboemboli med kombinerede hormonale kontraceptiva indeholdende en lav dosis ethinylestradiol (ethinylestradiol <50 µg) er lille, men der blev konstateret forskelle i risikoen for venøs tromboemboli mellem størstedelen af produkterne, afhængigt af den type progestogen, de indeholder. På grundlag af samtlige foreliggende data konkluderede PRAC, at risikoen for venøs tromboemboli er forskellige for forskellige produkter – idet produkterne med lavere risiko er dem, der indeholder progestogenerne levonorgestrel, norethisteron og norgestimat. For nogle produkter (dvs. chlormadinon, dienogest, nomegestrol) foreligger der på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelige data til at sammenligne risiciene med produkter med lavere risiko. For chlormadinon vil dette blive genstand for en sikkerhedsundersøgelse

efter markedsføring, som er nærmere omtalt nedenfor. For dienogest og nomegestrol pågår undersøgelser, og resultaterne heraf vil blive indsendt, når de foreligger.

Risikoen for venøs tromboemboli med kombinerede hormonale kontraseptiva afhænger af den type progestogen, de indeholder. Efter gennemgang af samtlige foreliggende data konkluderede PRAC, at:

- den skønnede risiko er lavest med kombinerede hormonale kontraseptiva indeholdende progestogenerne levonorgestrel, norgestimat og norethisteron: Hvert år skønnes der at ville forekomme mellem 5 og 7 tilfælde af venøs tromboemboli per 10 000 kvinder, der anvender disse lægemidler.
- Den beregnede risiko er højere med progestogenerne etonogestrel og norelgestromin, for hvilke den er mellem 6 og 12 tilfælde årligt per 10 000 kvinder.
- Den beregnede risiko er desuden højere med progestogenerne gestoden, desogestrel og drospirenon, for hvilke den er mellem 9 og 12 tilfælde årligt per 10 000 kvinder.
- For kombinerede hormonale kontraseptiva indeholdende chlormadinon, dienogest og nomegestrol er de foreliggende data utilstrækkelige til at bestemme risikoen i forhold til de øvrige kombinerede hormonale kontraseptiva.

Til sammenligning vil der hos kvinder, som ikke bruger kombinerede hormonale kontraseptiva (ikke-brugere) og ikke er gravide, forekomme omkring 2 tilfælde af venøs tromboemboli årligt pr. 10 000 kvinder.

Risikoen for venøs tromboemboli er påvist at være højst i det første år, hvor kvinden begynder på hormonal antikonception, og ved genoptagelse af behandlingen efter en pause på mindst én måned (Dinger *et al.*, 2007, Sidney *et al.*, 2013). Efter en høj initial risiko i det første år falder risikoen til et konstant, lavere niveau. Risikoen for venøs tromboemboli er desuden højere i tilstedeværelse af risikofaktorer. Da risikofaktorerne for venøs tromboemboli ændrer sig med tiden, bemærkede PRAC, at en persons individuelle risiko bør revurderes med jævne mellemrum.

Risikoen for arteriel tromboemboli (myokardieinfarkt, cerebrovaskulær hændelse) vides ligeledes at være forhøjet ved brug af kombinerede hormonale kontraseptiva, men der var ikke tegn på forskelle mellem de forskellige kombinerede hormonale kontraseptiva i den relative risiko for arteriel tromboemboli.

På grundlag af den foreliggende evidens fastslog PRAC derfor, at fordelene ved anvendelse af kombinerede hormonale kontraseptiva hos de fleste kvinder langt overstiger risikoen for alvorlige bivirkninger. Der var ingen evidens for forskelle mellem disse lægemidler hvad angår deres gavnlige virkning. PRAC anbefalede imidlertid rutinemæssige risikominimeringsforanstaltninger, herunder skærpelse og af ordlyden af produktoplysningerne, således at de afspejler den nuværende viden om risiciene (forekomsten) og symptomerne på venøs tromboemboli og arteriel tromboemboli, og præcisering af de situationer, hvor produkterne er kontraindiceret. Herunder bør sådanne lægemidler være kontraindiceret hos patienter med flere risikofaktorer, hos patienter, der har gennemgået større operationer med langvarig immobilisering, patienter, der ryger, og patienter med tidligere tromboemboli eller familiær tromboemboli i anamnesen. Desuden anbefalede en direkte henvendelse til sundhedspersoner (DHPC) med proaktiv information om resultatet af denne gennemgang og påpegning af risikoen for tromboemboliske hændelser.

Derudover påbød PRAC en sikkerhedsundersøgelse efter markedsføringstilladelse til bedre karakterisering af den relative risiko for tromboemboliske hændelser med chlormadinon i forhold til produkter indeholdende levonorgestrel.

Benefit / risk-forhold

Efter at have taget alt det ovenstående i betragtning konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet fortsat er positivt for de i bilag I omhandlede lægemidler til indikationen antikonception under forudsætning af de vedtagne kontraindikationer, advarsler og andre ændringer i produktinformationen. Desuden skal markedsføringstilladelsesindehaverne for chlormadinon udføre en sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende hormonale kontraceptiva,
- PRAC gennemgik alle foreliggende data fra kliniske undersøgelser, farmakoepidemiologiske undersøgelser, den publicerede litteratur, erfaringer efter markedsføring, herunder markedsføringstilladelsesindehavernes skriftlige besvarelser og mundtlige fremlæggelser, om virkningen og sikkerheden af kombinerede hormonale kontraceptiva, navnlig hvad angår risikoen for tromboemboli. PRAC fastslog den kendte risiko for tromboemboli ved lægemidler indeholdende kombinerede hormonale kontraceptiva og anbefalede tydelig mærkning med symptomerne på og risikofaktorerne for tromboemboliske hændelser,
- på baggrund af de foreliggende sikkerhedsdata fandt PRAC, at benefit/risk-forholdet er positivt for kombinerede hormonale kontraceptiva under forudsætning af begrænsninger, advarsler og andre ændringer af produktinformationen. Disse lægemidler bør således være kontraindiceret hos patienter med mere end én risikofaktor (overvægt, rygning, hypertension, stigende alder m.m.), hos patienter, der har gennemgået større operative indgreb med langvarig immobilisering, og hos patienter med tidligere tromboemboli eller familiær disposition for tromboemboli. Yderligere ændring af produktinformationen vil bidrage til bedre oplysning af sundhedspersoner og kvinder om risikoen for tromboemboli,
- det er PRAC's opfattelse, at fordelene ved lægemidler indeholdende kombinerede hormonale kontraceptiva fortsat overstiger risiciene til indikationen antikonception,
- PRAC fandt behov for flere data om kombinerede hormonale kontraceptiva indeholdende chlormadinon og påbød en sikkerhedsundersøgelse efter markedsføringsgodkendelse (PASS) til vurdering af den relative risiko for tromboemboliske hændelser betinget af disse produkter i forhold til produkter indeholdende levonorgestrel,

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet fortsat er positivt for lægemidlerne omhandlet i bilag I til indikationen antikonception under forudsætning af de vedtagne kontraindikationer, advarsler og andre ændringer i produktinformationen samt supplerende risikominimeringsforanstaltninger.

2 – Detaljeret begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilsluttede CHMP sig de overordnede videnskabelige konklusioner og begrundelsen for anbefalingen. CHMP fandt imidlertid, at afsnittet om fertilitet, graviditet og amning i produktresuméet bør ændres, så det afspejler den øgede risiko for venøs tromboemboli post partum for at sikre overensstemmelse med produktresuméets afsnit med advarsler.

Der blev derfor indsat følgende sætning i afsnittet Graviditet i produktresuméet:

“Den øgede risiko for venøs tromboemboli post partum bør tages i betragtning ved genoptagelse af behandling med [særnavn] (se pkt. 4.2 og 4.4).”

Der blev ikke fundet behov for yderligere ændringer.

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling af 10. oktober 2013 i medfør af artikel 107k, litra 3), i direktiv 2001/83/EF er CHMP af den opfattelse, at markedsføringstilladelserne bør ændres for kombinerede hormonale kontrceptiva indeholdende chlormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden og norgestimat. Ændringerne af de pågældende punkter i produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III.

Markedsføringstilladelserne for kombinerede hormonale kontrceptiva indeholdende chlormadinon underkastes de betingelser, der fremgår af bilag IV.