

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας και λεπτομερής αιτιολόγηση των αποκλίσεων από τη
σύσταση της PRAC**

Επιστημονικά πορίσματα και αιτιολόγηση

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) εξέτασε την κατωτέρω σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) της 10ης Οκτωβρίου 2013 σχετικά με συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά που περιέχουν χλωρμαδινόνη, δεσογεστρέλη, διενογέστη, δροσπιρενόνη, ετονογεστρέλη, γεστοδένη, νορελγεστρομίνη, νοργεστιμάτη ή νομεγεστρόλη.

1 – Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν χλωρμαδινόνη, δεσογεστρέλη, διενογέστη, δροσπιρενόνη, ετονογεστρέλη, γεστοδένη, νορελγεστρομίνη, νοργεστιμάτη ή νομεγεστρόλη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση ως συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά (CHC). Τα φάρμακα αυτά συνδυάζονται με διάφορες δόσεις αιθινυλοιστραδιόλης (EE) ή οιστραδιόλης (E2).

Τον Φεβρουάριο του 2013, ο οργανισμός φαρμάκων της Γαλλίας (ANSM) κίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK διότι, λόγω του αυξημένου κινδύνου θρομβοεμβολής (TE), η σχέση οφέλους-κινδύνου των συγκεκριμένων συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών δεν ήταν πλέον θετική για την εγκεκριμένη ένδειξη της αντισύλληψης. Κατά συνέπεια, κρίθηκε σκόπιμη, προς το συμφέρον της Ένωσης, η παραπομπή του ζητήματος στην PRAC. Από την PRAC ζητήθηκε να εισηγηθεί κατά πόσον πρέπει να περιοριστεί η ένδειξη των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν χλωρμαδινόνη, δεσογεστρέλη, διενογέστη, δροσπιρενόνη, ετονογεστρέλη, γεστοδένη, νορελγεστρομίνη, νοργεστιμάτη ή νομεγεστρόλη σε συνδυασμό με οιστρογόνο (αιθινυλοιστραδιόλη ή οιστραδιόλη) ή να ληφθούν άλλα κανονιστικά μέτρα.

Η PRAC εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες, φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, περιλαμβανομένων των απαντήσεων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ) γραπτώς και στο πλαίσιο προφορικών εξηγήσεων, καθώς και τις απόψεις που διατυπώθηκαν κατά τη διάρκεια της συνεδρίασης μιας ad-hoc ομάδας εμπειρογνομόνων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών, ιδίως σε σχέση με τον κίνδυνο θρομβοεμβολής.

Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια αποτελούν ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρούνται συχνά στις φλέβες των ποδιών (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ΕΦΘ). Εάν δεν διαγνωσθεί θρόμβωση και δεν χορηγηθεί θεραπεία, ή εάν η θρόμβωση δεν προκαλέσει αναγνωρίσιμα συμπτώματα, ο θρόμβος μπορεί να μετακινηθεί προς τα επάνω, στον πνεύμονα (πνευμονική εμβολή) ή στον εγκέφαλο (εγκεφαλική εμβολή). Υπάρχει πιθανότητα λανθασμένης διάγνωσης καθώς η θρομβοεμβολή εκδηλώνεται με διάχυτα συμπτώματα και αποτελεί σπάνιο συμβάν για πληθυσμούς υγιών νεαρών γυναικών. Συνολικά, τα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια μπορούν να αποβούν μοιραία στο 1-2% των περιπτώσεων. Στους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για τη φλεβική θρομβοεμβολή περιλαμβάνονται το ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής, η εγκυμοσύνη, κάποιος τραυματισμός, μια χειρουργική επέμβαση, η ακινησία (π.χ. μετά από χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια πολύωρων πτήσεων), η παχυσαρκία και το κάπνισμα (ήτοι όλα τα χαρακτηριστικά των προθρομβωτικών καταστάσεων). Επίσης, υπάρχουν ορισμένες κληρονομικές θρομβοφιλικές βλάβες που αυξάνουν τον κίνδυνο. Ως εκ τούτου, στις πληροφορίες των χαρακτηριστικών του προϊόντος συνιστάται να ελέγχεται το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολής πριν από τη συνταγογράφηση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά.

Ο κίνδυνος και οι επιπλοκές της φλεβικής θρομβοεμβολής (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή) για τους χρήστες των διαφόρων συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών έχουν αξιολογηθεί σε πολλές μελέτες. Στο πλαίσιο της παρούσας επανεξέτασης επιβεβαιώθηκε η προηγούμενη διαπίστωση, ότι δηλαδή ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής που ενέχουν τα συνδυασμένα ορμονικά

αντισυλληπτικά τα οποία περιέχουν χαμηλή ποσότητα αιθινυλοιστραδιόλης (<50μg) είναι μικρός, όμως μεταξύ των περισσότερων προϊόντων παρατηρήθηκαν διαφορές στον κίνδυνο θρομβοεμβολής, ανάλογα με τον τύπο προγεσταγόνου που περιείχαν. Βάσει του συνόλου των διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής δεν είναι ίδιος με όλα τα προϊόντα, είναι δε χαμηλότερος με προϊόντα που περιέχουν τα προγεσταγόνα λεβονοργεστρέλη, νορεθιστερόνη και νοργεστιμάτη. Για ορισμένα προϊόντα (χλωρμαδινόνη, διενογέστη, νομεγεστρόλη), τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επαρκούν για τον προσδιορισμό του κινδύνου σε σύγκριση με τον κίνδυνο που ενέχουν τα προϊόντα χαμηλότερου κινδύνου. Ο κίνδυνος της χλωρμαδινόνης θα διερευνηθεί μέσω μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας η οποία θα αναλυθεί στη συνέχεια. Οι μελέτες για τη διενογέστη και τη νομεγεστρόλη βρίσκονται επί του παρόντος σε εξέλιξη και τα αποτελέσματά τους θα υποβληθούν όταν είναι διαθέσιμα.

Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής που ενέχουν τα συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά διαφέρει μεταξύ των προϊόντων ανάλογα με το είδος προγεσταγόνου που περιέχουν. Κατόπιν εξέτασης όλων των διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι:

- Η εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης κινδύνου είναι χαμηλότερη με τα συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά που περιέχουν τα προγεσταγόνα λεβονοργεστρέλη, νοργεστιμάτη και νορεθιστερόνη: εκτιμάται ότι κάθε χρόνο φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια εμφανίζουν 5 έως 7 γυναίκες στις 10.000 που χρησιμοποιούν τα φάρμακα αυτά.
- Η εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης κινδύνου είναι υψηλότερη με τα προγεσταγόνα ετονογεστρέλη και νορελγεστρομίνη και ανέρχεται σε 6 έως 12 περιστατικά ετησίως ανά 10.000 γυναίκες.
- Η εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης κινδύνου είναι υψηλότερη και με τα προγεσταγόνα γεστοδένη, δεσογεστρέλη, δροσπιρενόνη και ανέρχεται σε 9 έως 12 περιστατικά ετησίως ανά 10.000 γυναίκες.
- Όσον αφορά τα συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά που περιέχουν χλωρμαδινόνη, διενογέστη και νομεγεστρόλη, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επαρκούν για τη σύγκριση του κινδύνου τους με τον κίνδυνο των άλλων συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών.

Σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν χρησιμοποιούν συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά και δεν είναι έγκυες τα περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής που εμφανίζονται κάθε χρόνο ανέρχονται περίπου σε 2 ανά 10.000 γυναίκες.

Έχει αποδειχθεί ότι ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους λήψης ορμονικών αντισυλληπτικών από τη γυναίκα ή κατά την επανεκκίνηση της λήψης τους μετά από περίοδο διακοπής διάρκειας τουλάχιστον ενός μήνα ((Dinger *et al.*, 2007, Sidney *et al.*, 2013). Μετά από τον υψηλότερο κίνδυνο που παρατηρείται αρχικά κατά το πρώτο έτος, ο κίνδυνος μειώνεται σε σταθερά χαμηλότερο επίπεδο. Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής είναι υψηλότερος όταν συνυπάρχουν εγγενείς παράγοντες κινδύνου. Δεδομένου ότι οι παράγοντες κινδύνου για τη φλεβική θρομβοεμβολή μεταβάλλονται με την πάροδο του χρόνου, η PRAC επεσήμανε ότι οι κίνδυνοι πρέπει περιοδικά να επαναξιολογούνται σε ατομική βάση.

Είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος αρτηριακής θρομβοεμβολής (ΑΘΕ) (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο) αυξάνεται και με τη χρήση συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών, ωστόσο δεν διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ τους ως προς τον σχετικό κίνδυνο ΑΘΕ.

Κατά συνέπεια, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC αναγνώρισε ότι, στις περισσότερες γυναίκες, τα οφέλη της χρήσης συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών υπερτερούν μακράν του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων. Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων όσον αφορά τα οφέλη τους. Παρόλα αυτά, η PRAC εισηγήθηκε τη λήψη συστηματικών

μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, όπως αυστηρότερη διατύπωση των πληροφοριών προϊόντος ώστε να αποτυπωθούν τόσο οι γνώσεις που είναι επί του παρόντος διαθέσιμες σχετικά με τον κίνδυνο (συχνότητα εμφάνισης) όσο και τα συμπτώματα της φλεβικής θρομβοεμβολής και της αρτηριακής θρομβοεμβολής και να αποσαφηνιστούν οι περιπτώσεις στις οποίες αντενδείκνυνται αυτά τα προϊόντα. Τα συγκεκριμένα προϊόντα πρέπει ιδίως να αντενδείκνυνται σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, σε ασθενείς οι οποίοι παρέμειναν για μεγάλο χρονικό διάστημα σε ακινησία μετά από σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις, σε ασθενείς οι οποίοι καπνίζουν και σε ασθενείς με ιστορικό ή κληρονομική προδιάθεση θρομβοεμβολής. Επιπλέον, η επιτροπή εισηγήθηκε την προληπτική παροχή πληροφοριών με σκοπό τη δημοσιοποίηση του πορίσματος της παρούσας επανεξέτασης και την επισήμανση του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων μέσω άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC).

Επίσης, η PRAC έκρινε απαραίτητη τη διεξαγωγή μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας με σκοπό τον καλύτερο χαρακτηρισμό του σχετικού κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων λόγω της χλωρμαδινόνης σε σύγκριση με τον κίνδυνο που ενέχουν τα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία περιέχουν λεβονοργεστρέλη.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Κατόπιν εξέτασης όλων των προαναφερθέντων, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, όσον αφορά την ένδειξη της αντισύλληψης, η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που παρατίθενται στο παράρτημα I παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνημένων περιορισμών, προειδοποιήσεων και λοιπών αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος. Επιπλέον, οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας της χλωρμαδινόνης καλούνται να διενεργήσουν μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας.

Λόγοι της τροποποίησης των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά.
- Η PRAC εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών, ιδίως σε σχέση με τον κίνδυνο θρομβοεμβολής, τα οποία αντλήθηκαν από κλινικές δοκιμές, φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, περιλαμβανομένων των απαντήσεων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ) γραπτώς και στο πλαίσιο προφορικών εξηγήσεων. Η PRAC επιβεβαίωσε τον γνωστό κίνδυνο θρομβοεμβολής τον οποίο ενέχουν τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά και εισηγήθηκε τη σαφή επισήμανση των συμπτωμάτων των θρομβοεμβολικών επεισοδίων και των παραγόντων κινδύνου εκδήλωσης θρομβοεμβολικών επεισοδίων.
- Η PRAC έκρινε ότι, υπό το φως των δεδομένων που διατίθενται επί του παρόντος σχετικά με την ασφάλεια, η σχέση οφέλους-κινδύνου των συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών είναι θετική υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης περιορισμών, προειδοποιήσεων και άλλων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος. Τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αντενδείκνυνται ειδικότερα σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου (υπέρβαροι, κάπνισμα, υπέρταση, προχωρημένη ηλικία, κ.λπ.), σε ασθενείς που παρέμειναν για μεγάλο χρονικό διάστημα σε ακινησία κατόπιν σοβαρής χειρουργικής επέμβασης και σε ασθενείς με ιστορικό ή κληρονομική προδιάθεση φλεβικής θρόμβωσης. Στην καλύτερη ενημέρωση των

επαγγελματιών του τομέα της υγείας και των γυναικών σχετικά με τον κίνδυνο θρομβοεμβολής αναμένεται να συμβάλει και η περαιτέρω τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος.

- Η PRAC εκτιμά ότι, όσον αφορά την ένδειξη της αντισύλληψης, τα οφέλη των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά.
- Η PRAC έκρινε ότι απαιτούνται περαιτέρω δεδομένα σχετικά με τα συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά που περιέχουν χλωρμαδινόνη και ζήτησε τη διενέργεια μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας (PASS) για την αξιολόγηση του σχετικού κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων τον οποίο ενέχουν αυτά τα προϊόντα σε σύγκριση με τον κίνδυνο των προϊόντων που περιέχουν λεβονοργεστρέλη.

Κατά συνέπεια, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, όσον αφορά την ένδειξη της αντισύλληψης, η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που παρατίθενται στο παράρτημα I παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνημένων όρων, περιορισμών, προειδοποιήσεων και λοιπών αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος και της λήψης επιπρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

2 – Λεπτομερής αιτιολόγηση των αποκλίσεων από τη σύσταση της PRAC

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα και τους λόγους διατύπωσης των συστάσεων. Εντούτοις, η CHMP έκρινε ότι η παράγραφος της περίληψης χαρακτηριστικών προϊόντος (ΠΧΠ) σχετικά με τη γονιμότητα, την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία πρέπει να τροποποιηθεί κατά τρόπο ώστε αφενός να αποτυπώνεται ο αυξημένος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής μετά τον τοκετό και, αφετέρου, να διασφαλίζεται η εναρμόνιση με την παράγραφο της ΠΧΠ σχετικά με τις προειδοποιήσεις.

Κατά συνέπεια, στην παράγραφο της ΠΧΠ σχετικά με την κύηση συμπεριλήφθηκε η ακόλουθη πρόταση:

«Κατά την επανεκκίνηση της θεραπείας με [επινοηθείσα ονομασία] πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο αυξημένος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)».

Δεν κρίθηκαν απαραίτητες περαιτέρω τροποποιήσεις.

Γνώμη της CHMP

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη τη σύσταση της PRAC της 10ης Οκτωβρίου 2013 σύμφωνα με το άρθρο 107ια παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK, είναι της γνώμης ότι οι άδειες κυκλοφορίας των συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν χλωρμαδινόνη, δεσογεστρέλη, διενογέστη, δροσπιρενόνη, ετονογεστρέλη, γεστοδένη και νοργεστιμάτη πρέπει να τροποποιηθούν. Οι τροποποιήσεις των αντίστοιχων παραγράφων της περίληψης χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα III.

Οι άδειες κυκλοφορίας των συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν χλωρμαδινόνη υπόκεινται στους όρους που παρατίθενται στο παράρτημα IV.