

## Priloga IV

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili ter podrobna obrazložitev odstopanj od priporočila odbora PRAC**

## Znanstveni zaključki in podlaga zanje

CHMP je proučil spodnje priporočilo odbora PRAC z dne 10. oktobra 2013 v zvezi s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo klormadinon, dezogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimat ali nomegestrol.

### 1 – Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Zdravila, ki vsebujejo klormadinon, dezogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimat ali nomegestrol, so v Evropski uniji odobrena kot kombinirani hormonski kontraceptivi. Ti so kombinirani z različnimi odmerki etinilestradiola (EE) ali z estradiolom (E2).

Francoska agencija za zdravila (ANSM) je februarja 2013 sprožila naporitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, saj je menila, da razmerje med tveganji in koristmi omenjenih kombiniranih hormonskih kontraceptivov za trenutno odobreno indikacijo kontracepcije ni več pozitivno zaradi povečanega tveganja za tromboembolijo (TE) in da je zato v interesu Unije, da zadevo napoti na odbor PRAC. PRAC so zaprosili, naj poda priporočilo v zvezi s tem, ali bi bilo treba omejiti indikacijo zdravil, ki vsebujejo klormadinon, dezogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimat ali nomegestrol v kombinaciji z estrogenom (etinilestradiolom ali estradiolom), in/ali sprejeti kakršne koli druge regulativne ukrepe.

PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke iz kliničnih študij, farmakoepidemioloških študij, objavljene literature in izkušenj v obdobju trženja, vključno z odgovori, ki so jih v obliki pisnih in ustnih obrazložitev podali imetniki dovoljenj za promet, ter tudi mnenje izvedencev s sestanka *ad hoc* v zvezi z učinkovitostjo in varnostjo kombiniranih hormonskih kontraceptivov, še zlasti v povezavi s tveganjem za tromboembolijo.

Tromboembolični dogodki so neželeni dogodki, ki običajno prizadenejo veno noge (globoka venska tromboza – GVT). Če se ne postavi diagnoze in začne zdravljenja ali če se tromboza ne kaže z jasnimi simptomi, lahko strdek potuje navzgor v pljuča (pljučna embolija – PE) ali možgane (možganska embolija – ME). Ker se tromboembolija kaže z razpršenimi simptomi in se redko pojavi pri populaciji zdravih mladih žensk, je mogoča napačna diagnoza. Na splošno se venska tromboembolija (VTE) lahko konča s smrtjo v 1–2 % primerov. Med znanimi dejavniki tveganja za VTE so VTE v anamnezi, nosečnost, poškodba, kirurški poseg, imobilizacija (npr. po kirurškem posegu ali daljših poletih), debelost in kajenje (tj. vsi primeri protrombotičnega stanja). Tveganje povečujejo tudi nekatere dedne trombofilne bolezni. Zato je v informacije o zdravilih vključeno priporočilo o preverjanju osebne in družinske anamneze VTE, preden se predpišejo kombinirani hormonski kontraceptivi.

Tveganje za VTE in z njo povezane zaplete (globoko vensko trombozo in pljučno embolijo) pri uporabnicah različnih kombiniranih hormonskih kontraceptivov so proučevali v številnih študijah. Ta pregled je potrdil prejšnje ugotovitve, da je stopnja tveganja za VTE pri uporabi kombiniranih hormonskih kontraceptivov, ki vsebujejo majhen odmerek etinilestradiola (etinilestradiol < 50 µg), majhna, vendar pa so bile opažene stopnje tveganja za VTE pri večini zdravil različne, in sicer so bile odvisne od vrste vsebovanega progestogena. Na podlagi vseh razpoložljivih podatkov je PRAC zaključil, da se tveganje za VTE razlikuje med posameznimi zdravili – tveganje je najmanjše pri zdravilih, ki vsebujejo progestogene levonorgestrel, noretisteron in norgestimat. Za nekatera zdravila (tj. klormadinon, dienogest in nomegestrol) je trenutno na voljo premalo podatkov, da bi lahko ugotovili, kakšno je tveganje v primerjavi z zdravili z majhnim tveganjem. Tveganje pri uporabi klormadinona bodo raziskali v študiji varnosti zdravila v obdobju trženja, ki je podrobneje obravnavana v nadaljevanju. Študiji z dienogestom in nomegestrolom že potekata, rezultati pa bodo predloženi, ko bodo na voljo.

Tveganje za VTE pri uporabi kombiniranih hormonskih kontraceptivov se med posameznimi kontraceptivi razlikuje, in sicer je odvisno od vrste vsebovanega progestogena. Potem ko je ocenil vse razpoložljive podatke, je PRAC zaključil:

- da je ocenjena incidenca tveganja najmanjša pri kombiniranih hormonskih kontraceptivih, ki vsebujejo progestogene levonorgestrel, norgestimat in noretisteron: ocenjuje se, da se bo vsako leto pojavilo od 5 do 7 primerov VTE na 10 000 žensk, ki uporabljajo ta zdravila;
- da je ocenjena incidenca tveganja večja pri progestogenih etonogestrelu in norelgestrominu (letno od 6–12 primerov na 10 000 žensk);
- da je ocenjena incidenca tveganja večja tudi pri progestogenih gestodenu, dezogestrelu in drospirenonu (letno od 9–12 primerov na 10 000 žensk);
- da je za kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo klormadinon, dienogest in nomegestrol, na voljo premalo podatkov, da bi lahko ugotovili, kakšno je tveganje v primerjavi z drugimi kombinirani hormonskimi kontraceptivi.

Za primerjavo: pri ženskah, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih kontraceptivov (neuporabnice) in niso noseče, se bosta vsako leto pojavila približno 2 primera VTE na 10 000 žensk.

Dokazano je bilo, da je tveganje za VTE največje prvo leto po začetku jemanja hormonskih kontraceptivov ali ko jih ženska začne ponovno jemati po več kot enomesečni prekinitvi (Dinger in sod., 2007, Sidney in sod., 2013). Začetno visoko tveganje med prvim letom uporabe se kasneje zmanjša na konstantno nižjo raven. Tveganje za VTE je večje tudi, če so prisotni notranji dejavniki tveganja. Glede na to, da se dejavniki tveganja za VTE sčasoma spremenijo, je PRAC izpostavil, da je treba tveganje pri posameznicah redno ocenjevati.

Znano je, da se z uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov poveča tudi tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE, tj. srčni infarkt in cerebrovaskularni dogodki), vendar pa ni dokazov, da bi med kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi obstajale razlike v relativnem tveganju za ATE.

PRAC je zato na podlagi razpoložljivih dokazov potrdil, da so koristi, povezane z uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov, pri večini žensk veliko večje od tveganja za resne neželene dogodke. Dokazov o razlikah med temi zdravili v smislu koristnih učinkov ni. Kljub temu pa je PRAC priporočil običajne ukrepe za zmanjšanje tveganja, med katerimi so razširitev besedila v informacijah o zdravilu, da se vključi vse, kar je trenutno znanega o tveganjih (stopnja incidence) in simptomih VTE ter ATE, in pojasni stanja, pri katerih so ta zdravila kontraindicirana. Predvsem morajo biti ta zdravila kontraindicirana pri bolnicah z več dejavniki tveganja, pri bolnicah, ki so prestale večji kirurški poseg z daljšo imobilizacijo, bolnicah, ki kadijo, in bolnicah z anamnezo tromboembolije ali dedno predispozicijo zanjo. Prav tako je priporočil aktivno obveščanje preko neposrednega obvestila zdravstvenim delavcem (DHPC), da se jim sporoči izid tega pregleda in se jih opozori na tveganje za tromboembolične dogodke.

Poleg tega je PRAC zahteval, da se opravi študija varnosti zdravila v obdobju trženja, s katero bi podrobneje opredelili, kakšno je relativno tveganje za tromboembolične dogodke zaradi klormadinona v primerjavi z zdravili, ki vsebujejo levonorgestrel.

### **Razmerje med tveganji in koristmi**

Potem ko je proučil vse navedeno, je PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil Evra, Ioa in Zoely za indikacijo kontracepcije še naprej ugodno pod pogojem, da se v informacije o zdravilu vključijo dogovorjene omejitve, opozorila in druge spremembe. Poleg tega morajo imetniki dovoljenj za promet s klormadinonom opraviti študijo varnosti zdravila v obdobju trženja.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili**

Ob upoštevanju naslednjega:

- PRAC je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo kombinirane hormonske kontraceptive;
- PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke iz kliničnih študij, farmakoepidemioloških študij, objavljene literature in izkušenj v obdobju trženja, vključno z odgovori, ki so jih v obliki pisnih in ustnih obrazložitev podali imetniki dovoljenj za promet, v zvezi z učinkovitostjo in varnostjo zdravil, ki vsebujejo kombinirane hormonske kontraceptive, še zlasti v povezavi s tveganjem za trombembolijo. PRAC je potrdil že znano tveganje za trombembolijo, povezano z zdravili, ki vsebujejo kombinirane hormonske kontraceptive, in priporočil, naj se jasno označijo simptomi trombemboličnih dogodkov ter tudi dejavniki tveganja za trombembolične dogodke;
- PRAC je na podlagi vseh trenutno razpoložljivih podatkov o varnosti zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi kombiniranih hormonskih kontraceptivov ugodno pod pogojem, da se upoštevajo omejitve, opozorila in druge spremembe informacij o zdravilu. Predvsem morajo biti ta zdravila kontraindicirana pri bolnicah z več dejavniki tveganja (prekomerna telesna masa, kajenje, hipertenzija, višja starost itd.), pri bolnicah, ki so prestale večji kirurški poseg z daljšo imobilizacijo, in bolnicah z anamnezo venske tromboze ali dedno predispozicijo zanjo. Dodatne spremembe informacij o zdravilu bodo prispevale k temu, da bodo zdravstveni delavci in uporabnice boljše seznanjeni s tveganjem za trombembolijo;
- PRAC meni, da so koristi zdravil, ki vsebujejo kombinirane hormonske kontraceptive, za indikacijo kontracepcije še naprej večje od tveganj;
- PRAC je menil, da so za kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo klormadinon, potrebni dodatni podatki, in zahteval, da se opravi študija varnosti zdravila v obdobju trženja (PASS), s katero se bo ocenilo, kakšno je relativno tveganje za trombembolične dogodke zaradi teh zdravil v primerjavi s tistimi, ki vsebujejo levonorgestrel.

Posledično je PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil Evra, Ioa in Zoely za indikacijo kontracepcije še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjeni pogoji, omejitve, opozorila in druge spremembe informacij o zdravilu ter dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja.

## **2 – Podrobna obrazložitev odstopanj od priporočila odbora PRAC**

Potem ko je CHMP pregledal priporočilo, ki ga je izdal PRAC, se je strinjal s splošnimi znanstvenimi zaključki in podlago za priporočilo. Vendar pa je menil, da je treba spremeniti poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila o plodnosti, nosečnosti in dojenju, da se vključijo informacije o povečanem tveganju za VTE v obdobju po porodu, ki bodo skladne s poglavjem povzetka glavnih značilnosti zdravila z opozorili.

Zato je bil v poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila o nosečnosti vključen naslednji stavek:

„Ob ponovni uvedbi zdravila [lastniško ime] je treba proučiti povečano tveganje za VTE v poporodnem obdobju (glejte poglavje 4.2 in 4.4).“

Druge spremembe niso bile potrebne.

## **Mnenje odbora CHMP**

Potem ko je CHMP proučil priporočilo, ki ga je dne 10. oktobra 2013 v skladu s členom 107k(3) Direktive 2001/83/ES izdal PRAC, je menil, da bi bilo treba spremeniti dovoljenja za promet z zdravili Evra, Ioa in Zoely. Spremenjena povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) in navodilo za uporabo (PL) sta opredeljena v ustreznih prilogah I in IIIB za zdravila Evra, Ioa in Zoely.