

#### IV priedas

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas bei išsamus PRAC rekomendacijos ir CHMP nuomonės skirtumų paaiškinimas**

## **Mokslinės išvados ir argumentai, kuriais šios išvados yra pagrįstos**

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) apsvarstė toliau pateikiamą 2013 m. spalio 10 d. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) rekomendaciją dėl sudėtinių hormoninių kontraceptikų, kurių sudėtyje yra chlormadinono, dezogestrelio, dienogesto, drospirenono, etonogestrelio, gestodeno, norelgestromino, norgestimato arba nomegestrolio.

### **1 –Mokslinio vertinimo bendroji santrauka**

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra chlormadinono, dezogestrelio, dienogesto, drospirenono, etonogestrelio, gestodeno, norelgestromino, norgestimato ar nomegestrolio, Europos Sąjungoje įregistruoti kaip sudėtiniai hormoniniai kontraceptikai (SHK). Jie derinami su įvairiomis etinilestradiolio (EE) arba estradiolio (E2) dozėmis.

2013 m. vasario mėn. Prancūzijos vaistų agentūra (pranc. ANSM) inicijavo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą, atsižvelgdama į tai, kad dėl padidėjusios tromboembolijos rizikos pagal šiuo metu įregistruotą kontracepcijos indikaciją vartojamų šių sudėtinių hormoninių kontraceptikų naudos ir rizikos santykis tapo neigiamas ir todėl Sąjungai buvo svarbu, kad šis klausimas būtų perduotas PRAC. PRAC buvo paprašyta pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų apriboti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje chlormadinono, dezogestrelio, dienogesto, drospirenono, etonogestrelio, gestodeno, norelgestromino, norgestimato ar nomegestrolio su estrogenų (etinilestradioliu ar estradioliu) indikacijos ir (arba) imtis kitos (-ų) reguliavimo priemonės (-ių).

PRAC peržiūrėjo visus turimus klinikinių tyrimų, farmakoepidemiologinių tyrimų, literatūroje paskelbtus ir po pateikimo rinkai sukauptus duomenis (įskaitant rinkodaros leidimų turėtojų raštu ir žodinių paaiškinimų metu pateiktus atsakymus ir *ad hoc* ekspertų grupės posėdžio metu išreikštas nuomones dėl SHK veiksmingumo ir saugumo), visų pirma susijusių su tromboembolijos rizika.

Tromboemboliniai reiškiniai – tai nepageidaujami reiškiniai, dažniausiai pasireiškiantys kojų venose (giliųjų venų trombozė, GVT). Nediagnozavus trombozės ir nepradėjus gydymo arba kai neįmanoma nustatyti aiškių trombozės simptomų, trombas gali pakilti iki plaučių (plaučių embolija, PE) arba galvos smegenų (galvos smegenų embolija, GSE). Diagnozuojant tromboemboliją galima suklysti, nes jos simptomai pasireiškia įvairiose kūno dalyse ir sveikų jaunų moterų populiacijoje tai yra retas reiškinys. Apskritai venų tromboemboliniai reiškiniai (VTR) gali būti mirtini 1–2 % atvejų. Žinomi šie VTR rizikos veiksniai: praeityje diagnozuoti VTR, nėštumas, trauma, operacija, imobilizacija (pvz., po operacijos arba ilgų skrydžių metu), nutukimas ir rūkymas (t. y. visos aplinkybės, kurios skatina trombozę). Taip pat yra tam tikrų paveldimų trombofilinių sutrikimų, kurie didina šią riziką. Todėl šių preparatų informaciniuose dokumentuose rekomenduojama prieš skiriant sudėtinius vaistinius preparatus su hormoninių kontraceptikų deriniu patikrinti pacienčių ir jų šeimos narių ligos istoriją.

VTR ir jos komplikacijų (giliųjų venų trombozės, plaučių embolijos) rizika įvairių SHK vartotojoms buvo vertinama atliekant daug tyrimų. Ši peržiūra patvirtino ankstesnes žinias, kad vartojant SHK, kurių sudėtyje yra nedidelė (<50 µg) etinilestradiolio dozė, kyla nedidelė VTR rizika, tačiau nustatyta, kad vartojant daugumą preparatų, kurių sudėtyje yra progestogeno, jų keliama VTR rizika buvo skirtingo dydžio ir priklausė nuo to, kokio progestogeno buvo jų sudėtyje. Remdamasis visais turimais duomenimis, PRAC priėjo prie išvados, kad preparatų keliama VTR rizika skiriasi ir mažesnę riziką kelia tie preparatai, kurių sudėtyje yra progestogenų levonorgestrelio, noretisterono ir norgestimato. Dėl kai kurių preparatų (t. y. chlormadinono, dienogesto, nomegestrolio), šiuo metu turimų duomenų nepakanka, kad būtų galima nustatyti, kokią riziką jie kelia, palyginti su mažesnės rizikos preparatais. Chlormadinono keliama rizika bus tiriama atliekant poregistracinį saugumo tyrimą, kuris aptariamasis toliau. Dienogesto ir nomegestrolio tyrimai dar neužbaigti; rezultatai bus pateikti, kai tik jie bus parengti.

SHK keliama VTR rizika skiriasi ir priklauso nuo to, kokio progestogeno yra preparatų sudėtyje.

Įvertinęs visus turimus duomenis, PRAC priėjo prie išvados, kad:

- apskaičiuotas rizikos dažnis yra mažiausias vartojant SHK, kurių sudėtyje yra progestogenų levonorgestrelio, norgestimato ir noretisterono: apskaičiuota, kad kasmet bus užregistruojami 5–7 VTR atvejai/10 000 šiuos vaistus vartojančių moterų.
- Apskaičiuotas rizikos dažnis vartojant progestogenus etonogestrelį ir norelgestrominą yra didesnis – apskaičiuota, kad bus užregistruojama 6–12 atveju/10 000 moterų per metus.
- Apskaičiuotas rizikos dažnis vartojant progestogenus gestodena, dezogestrelį ir drospirenoną taip pat yra didesnis – apskaičiuota, kad kasmet bus užregistruojama 9–12 VTR atveju/10 000 moterų.
- Dėl SHK, kurių sudėtyje yra chlormadinono, dienogesto ir nomegestolio, turimų duomenų nepakanka, kad būtų galima nustatyti, kokią riziką jie kelia, palyginti su kitais SHK.

Palyginimui, tarp moterų, kurios nevartoja SKH (kontraceptikų nevartojančių moterų) ir nesilaukia, per metus bus nustatyti maždaug 2 VTR atvejai 10 000 moterų.

Nustatyta, kad VTR rizika yra didžiausia hormoninius kontraceptikus vartojant pirmus metus arba vėl pradėjus vartoti juos po didesnės kaip mėnesio pertraukos (*Dinger et al., 2007, Sidney et al., 2013*). Pirmaisiais kontraceptikų vartojimo metais kylanti didesnė pirminė rizika vėliau sumažėja iki nekintamo mažesnio lygio. Taip pat didesnė VTR rizika kyla esant vidiniams rizikos veiksniams. Atsižvelgdamas į tai, kad VTR rizikos veiksniai laikui bėgant keičiasi, PRAC atkreipė dėmesį, kad kiekvienam asmeniui kylančią riziką periodiškai reikia įvertinti iš naujo.

Yra žinoma, kad vartojant SHK, arterinės tromboembolijos (AT) (miokardo infarkto, cerebravaskulinio reiškinių) rizika taip pat didėja, tačiau duomenų, kurie patvirtintų, kad skirtingų SHK keliama santykinė AT rizika skiriasi, nenustatyta.

Todėl remdamasis turimais įrodymais, PRAC pripažino, kad daugumai moterų su SHK vartojimu susijusi nauda gerokai didesnė už sunkių nepageidaujamų reiškinių riziką. Duomenų, kurie patvirtintų, kad šie vaistiniai preparatai turi skirtingą naudingą poveikį, nebuvo. Tačiau PRAC rekomendavo įgyvendinti įprastas rizikos mažinimo priemones ir, be kita ko, patobulinti preparato informaciniuose dokumentuose pateikiamos informacijos formuluotę, kad joje būtų atsižvelgta į dabartines žinias apie šių vaistinių preparatų keliamą riziką (atvejų dažnį) bei VTR ir AT simptomus, taip pat patikslinti aplinkybes, kuriomis šių preparatų negalima vartoti. Visų pirma turi būti nurodyta, kad šių vaistinių preparatų negalima vartoti esant keliems rizikos veiksniams, taip pat pacientėms, kurios po sunkios operacijos negali ilgą laiką judėti, rūkančioms pacientėms ir pacientėms, kurioms anksčiau buvo diagnozuota tromboembolija arba kurios turi paveldėtą polinkį į tromboemboliją. Be to, rekomenduota imtis iniciatyvių informavimo priemonių, t. y. išplatinti tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kuriame būtų pateikta informacija apie šios peržiūros rezultatus ir atkreiptas dėmesys į tromboembolinių reiškinių riziką.

Taip pat PRAC įpareigojo rinkodaros leidimų turėtojus atlikti poregistracinį saugumo tyrimą, siekiant geriau iširti santykinę tromboembolinių reiškinių riziką vartojant chlormadinoną, lyginant su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra levonorgestrelio.

## **Naudos ir rizikos santykis**

Apsvarstęs visą pirmiau minėtą informaciją, PRAC priėjo prie išvados, kad pagal kontracepcijos indikaciją vartojamų Evra, Ioa ir Zoely vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu į preparatų informacinius dokumentus bus įtraukti apribojimai, įspėjimai ir kiti pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta. Be to, chlormadinono rinkodaros leidimų turėtojai turėtų atlikti poregistracinį saugumo tyrimą.

## **Pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas**

Kadangi

- PRAC apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatyta procedūra dėl vaistinių preparatų su hormoninių kontraceptikų deriniu;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus klinikinių tyrimų, farmakoepidemiologinių tyrimų, literatūroje paskelbtus ir po pateikimo rinkai sukauptus duomenis, įskaitant rinkodaros leidimo turėtojų raštu ir žodinių paaiškinimų metu pateiktus atsakymus, apie vaistinių preparatų su hormoninių kontraceptikų deriniu veiksmingumą ir saugumą, visų pirma susijusius su tromboembolijos rizika; PRAC patvirtino esant žinomą vaistinių preparatų su hormoninių kontraceptikų deriniu keliamą tromboembolijos riziką ir rekomendavo jų ženklime aiškiai nurodyti tromboembolinių reiškinių simptomus, taip pat tromboembolinių reiškinių rizikos veiksniai;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į šiuo metu turimus su saugumu susijusius duomenis, sudėtinių hormoninių kontraceptikų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, jeigu bus įgyvendinti apribojimai, įspėjimai ir kiti preparatų informacinių dokumentų pakeitimai. Visų pirma turi būti nurodyta, kad šių vaistinių preparatų negalima vartoti esant keliems rizikos veiksniams (turint antsvorio, rūkant, sergant hipertenzija, senstant ir kt.), taip pat pacientėms, kurios po sunkios operacijos negali ilgą laiką judėti, ir pacientėms, kurioms anksčiau buvo diagnozuota tromboembolija arba kurios turi paveldėtą polinkį į tromboemboliją. Kiti preparatų informacinių dokumentų pakeitimai padės geriau informuoti sveikatos priežiūros specialistus ir moteris apie tromboembolijos riziką;
- PRAC nuomone, pagal kontracepcijos indikaciją vartojamų vaistinių preparatų su hormoninių kontraceptikų deriniu nauda tebėra didesnė už jų keliamą riziką;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad reikia surinkti daugiau duomenų apie sudėtinius hormoninius kontraceptikus, kurių sudėtyje yra chlormadinono, ir įpareigojo rinkodaros leidimo turėtojus atlikti poregistracinį saugumo tyrimą (PASS), kad būtų galima įvertinti santykinę šių preparatų keliamą tromboembolinių reiškinių riziką, lyginant su preparatais, kurių sudėtyje yra levonorgestrelio;

Dėl šių priežasčių PRAC priėjo prie išvados, kad pagal kontracepcijos indikaciją vartojamų Evra, Ioa ir Zoely vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus įgyvendintos sąlygos, apribojimai, įspėjimai ir kiti informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta, bei papildomos rizikos mažinimo priemonės.

## **2 – Išsamus PRAC rekomendacijos ir CHMP nuomonės skirtumų paaiškinimas**

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritarė bendroms mokslinėms išvadoms ir argumentams, kuriais buvo pagrįsta rekomendacija. Tačiau CHMP laikėsi nuomonės, kad reikėtų iš dalies pakeisti preparato charakteristikų santraukos skyrių „Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis“, kad jame būtų pateikta informacija apie padidėjusią VTR riziką pogimdyminiu laikotarpiu, kad šio skyriaus informacija atitiktų informaciją, pateikiamą preparato charakteristikų santraukos įspėjimų skyriuje.

Todėl į preparato charakteristikų santraukos skyrių, kuriame pateikiama su nėštumu susijusi informacija, įtrauktas toks sakiny:

„Pradedant vėl vartoti [sugalvotas pavadinimas], reikia atsižvelgti į tai, kad pogimdyminiu laikotarpiu kyla didesnė VTR rizika (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).“

Laikytasi nuomonės, kad daugiau pakeitimų nereikia.

### **CHMP nuomonė**

CHMP, apsvaustęs 2013 m. spalio 10 d. PRAC rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 3 dalį, laikosi nuomonės, kad reikia keisti Evra, Ioa ir Zoely rinkodaros leidimų sąlygas. Peržiūrėti preparato charakteristikų santrauka ir pakuotės lapelis išdėstyti atitinkamuose Evra, Ioa ir Zoely rinkodaros leidimų I ir IIIB prieduose.