

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused ning üksikasjalik selgitus ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel erinevuste kohta

Teaduslikud järeldused ja nende alused

Inimravimite komitee arutas Euroopa Ravimiameti ravimiohutuse riskihindamise komitee alltoodud 10. oktoobri 2013. aasta soovitusi, mis puudutasid kloormadinooni, desogestreeli, dienogesti, drospirenooni, etonogestreeli, gestodeeni, norelgestromiini, norgestimaati või nomegestrooli sisaldavaid kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive.

1. Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Kloormadinooni, desogestreeli, dienogesti, drospirenooni, etonogestreeli, gestodeeni, norelgestromiini, norgestimaati või nomegestrooli sisaldavad ravimid on Euroopa Liidus saanud müügiloa kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividena. Neid toimeaineid kombineeritakse nimetatud ravimites etinüülöstradiooli või östradiooli eri annustega.

2013. aasta veebruaris algatas Prantsusmaa ravimiamet (ANSM) direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel esildismenetluse põhjendusega, et nimetatud kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide kasulikkuse ja riski tasakaal praegu heakskiidetud rasestumisvastasel näidustusel oli muutunud negatiivseks tingituna trombemboolia suurenenud riskist, mistõttu Euroopa Liidu ühistes huvides oli suunata see küsimus arutamiseks ravimiohutuse riskihindamise komiteele. Ravimiohutuse riskihindamise komiteel paluti anda soovitus, kas koos östrogeeniga (etinüülöstradiool või östradiool) kombineeritult kloormadinooni, desogestreeli, dienogesti, drospirenooni, etonogestreeli, gestodeeni, norelgestromiini, norgestimaati või nomegestrooli sisaldavate ravimite näidustust tuleb piirata ja/või kasutusele võtta muud regulatiivsed meetmed.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed kliinilistest ja farmakoepidemioloogilistest uuringutest ning kirjanduses avaldatud ja turustamisjärgse kogemuse andmed, sealhulgas müügiloa hoidjate poolt kirjalikult ja suulistel selgitustel antud andmed, ning ekspertide *ad hoc* kohtumise arvamuse kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsuse ja ohutuse kohta, eelkõige seoses trombemboolia riskiga.

Trombemboolia juhud on kõrvalnähud, mis tavaliselt tekivad jalaveenides (süvaveeni tromboos). Kui seda seisundit ei diagnoosita ega alustata ravi või kui tromboosi selgeid sümptomeid ei esine, võib tromb liikuda koos verevooluga kopsu (kopsuemboolia) või aju (ajuemboolia). Trombemboolia diagnoosimata jäämine on võimalik, sest selle haigusseisundi sümptomid võivad olla väga varieeruvad ning tromboos esineb tervete noorte naiste populatsioonis harva. Üldkokkuvõttes võib venoosse trombemboolia lõppeda surmaga 1–2% juhtudest. Venoosse trombemboolia teadaolevad riskitegurid on venoosse trombemboolia anamneesis, rasedus, trauma, kirurgiline operatsioon, immobilisatsioon (näiteks pärast operatsiooni või pikkadel lennureisidel), rasvumine ja suitsetamine (st kõik olukorrad, mis on seotud protrombootilise seisundiga). Peale selle on olemas ka teatud pärilikud trombofiilsed defektid, mis suurendavad venoosse trombemboolia riski. Seetõttu on nende ravimite tooteinfos esitatud soovitus kontrollida enne kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi väljakirjutamist naise isiklikku ja perekondlikku venoosse trombemboolia anamneesi.

Venoosse trombemboolia ja selle tüsistuste (süvaveeni tromboos, kopsuemboolia) riski eri kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide kasutamisel on hinnatud paljudes uuringutes. Käesolev hindamine kinnitas varasemat seisukohta, et venoosse trombemboolia risk väikeses annuses etinüülöstradiooli (alla 50 µg etinüülöstradiooli) sisaldavate kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide korral on väike, samas leiti enamiku toodete puhul sõltuvalt neis kasutatavast progestogeeni tüübist erinevusi venoosse trombemboolia riski osas. Kõigi olemasolevate andmete alusel otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et venoosse trombemboolia risk on eri toodete korral erinev: väiksem risk on seotud nende kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega, mis sisaldavad progestogeenina levonorgestreeli, noretisterooni ja norgestimaati. Mõne toote kohta

(näiteks kloormadinoon, dienogest, nomegestrool) on praegu ebapiisavalt andmeid, et kindlaks määrata nende risk võrreldes väiksema riskiga toodetega. Kloormadinooni puhul tuleb riski hinnata müügiloajärgses ohutusuuringus, mida on täpsemalt käsitletud allpool. Dienogesti ja nomegestrooli puhul sarnased uuringud juba toimuvad ning andmed esitatakse kohe pärast nende kättesaadavaks muutumist.

Venoosse trombemboolia risk eri kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide korral sõltub neis sisalduva progestogeeni tüübist. Pärast kõigi olemasolevate andmete hindamist otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et:

- hinnanguline esinemissageduse risk on väikseim kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide korral, mis sisaldavad progestogeenina levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni: hinnanguliselt esineb 10 000 naisel, kes neid ravimeid kasutab, aastas 5–7 venoosse trombemboolia juhtu;
- hinnanguline esinemissageduse risk on suurem kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide korral, mis sisaldavad progestogeenina etonogestreeli ja norelgestromiini, olles vahemikus 6–12 juhtu aastas 10 000 naise kohta;
- hinnanguline esinemissageduse risk on samuti suurem kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide korral, mis sisaldavad progestogeenina gestodeeni, desogestreeli ja drospirenooni, olles vahemikus 9–12 juhtu aastas 10 000 naise kohta;
- kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide kohta, mis sisaldavad kloormadinooni, dienogesti ja nomegestrooli, on andmed ebapiisavad, et hinnata riski võrdluses teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega.

Võrdluseks võib tuua, et naistel, kes ei kasuta kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive (mittekasutajad) ja kes pole rasedad, esineb 10 000 naise kohta aastas umbes 2 venoosse trombemboolia juhtu.

On näidatud, et venoosse trombemboolia risk on suurim esimese aasta vältel pärast seda, kui naine alustab hormonaalse kontratseptiivi kasutamist, või kui ta taasalustab selle kasutamist pärast enam kui 1 kuu pikkust mittekasutamise perioodi (Dinger *et al.*, 2007, Sidney *et al.*, 2013). Pärast esialgset suuremat riski esimese kasutamisaasta vältel langeb risk edasi ühtlaselt madalale tasemele. Venoosse trombemboolia risk on suurem ka patsiendipoolsete riskitegurite esinemisel. Arvestades asjaolu, et venoosse trombemboolia riskifaktorid aja jooksul muutuvad, märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et naise individuaalset riski tuleks regulaarsete ajavahemike tagant uuesti hinnata.

On teada, et kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide kasutamisel suureneb ka arteriaalse trombemboolia (müokardi infarkt, ajuinsult) risk, samas puuduvad tõendid arteriaalse trombemboolia suhtelise riski erinevuse kohta eri kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide kasutamisel.

Seetõttu otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee olemasolevate tõendite alusel, et kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide kasutamisega seotud kasu on enamikul naistel oluliselt suurem kui raskete kõrvalnähtude risk. Nende ravimite kasulike toimete erinevuste kohta andmed puuduvad. Siiski soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee kasutusele võtta rutiinsed riskivähendamise meetmed, sealhulgas tooteinfo sõnastuse muutmine, et kajastada praegusi teadmisi venoosse trombemboolia ja arteriaalse trombemboolia riskist (esinemissagedusest) ja sümptomitest ning selgelt välja tuua olukorrad, millal need tooted on vastunäidustatud. Esmajoones on nimetatud ravimid vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb mitu riskitegurit, pärast kirurgilisi operatsioone, millega kaasneb pikaajaline immobilisatsioon, suitsetavatel patsientidel ning patsientidel, kellel on anamneesis trombemboolia või selle perekondlik eelsoodumus. Lisaks soovitas ravimiohutuse

riskihindamise komitee tervishoiutöötajaid ennetavalt teavitada neile saadetava teatisega, et informeerida neid sellest hindamisest ja rõhutada trombemboolia juhtude riski.

Peale selle nõudis ravimiohutuse riskihindamise komitee müügiloajärgse ohutusuuringu tegemist, et paremini iseloomustada trombemboolia juhtude suhtelist riski kloormadinooni kasutamisel võrreldes levonorgestreeli sisaldavate ravimitega.

Kasulikkuse ja riski tasakaal

Kõike ülaltoodut arvesse võttes otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et I lisas toodud ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal rasestumisvastasel näidustusel on jätkuvalt soodne, kui ravimite tooteinfosse lisatakse kokkulepitud piirangud, hoiatused ja tehakse muud muudatused. Samuti peavad toimeainena kloormadinooni sisaldavate ravimite müügiloa hoidjad korraldama müügiloajärgse ohutusuuringu.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Võttes arvesse, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi direktiivi nr 2001/83/EÜ artikli 31 kohaselt tehtud esildise kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive sisaldavate ravimite kohta;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed kliinilistest ja farmakoepidemioloogilistest uuringutest ning kirjanduses avaldatud ja turustamisjärgse kogemuse andmed, sealhulgas müügiloa hoidjate poolt kirjalikult ja suulistel selgitustel antud andmed kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsuse ja ohutuse kohta, eelkõige seoses trombemboolia riskiga. Ravimiohutuse riskihindamise komitee kinnitas teadaolevat trombemboolia riski kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive sisaldavate ravimite kasutamisel ning soovitas selgelt välja tuua trombemboolia sümptomid ning trombemboolia riskitegurid;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustas, et kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide kasulikkuse ja riski tasakaal on jätkuvalt soodne, kui ravimite tooteinfosse lisatakse piirangud, hoiatused ja tehakse muud muudatused. Esmajoones on nimetatud ravimid vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb mitu riskitegurit (ülekaalulisus, suitsetamine, hüpertensioon, kõrgem vanus), pärast kirurgilisi operatsioone, millega kaasneb pikaajaline immobilisatsioon, ning patsientidel, kellel on anamneesis trombemboolia või selle perekondlik eelsoodumus. Tooteinfosse tehtavad muudatused aitavad kaasa tervishoiutöötajate ja naiste paremale informeerimisele trombemboolia riskist;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee arvates on kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide kasulikkus rasestumisvastasel näidustusel jätkuvalt suurem kui sellega seotud riskid;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustas, et kloormadinooni sisaldavate kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide kohta on vaja lisaandmeid, mistõttu peavad seda toimeainet sisaldavate ravimite müügiloa hoidjad tegema müügiloajärgse ohutusuuringu (PASS), et hinnata trombemboolia suhtelist riski nende toodete kasutamisel võrreldes levonorgestreeli sisaldavate kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega.

Seetõttu otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et I lisas toodud ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal rasestumisvastasel näidustusel on jätkuvalt soodne, kui ravimite tooteinfosse lisatakse

kokkulepitud tingimused, piirangud, hoiatused ja tehakse muud muudatused ning võetakse kasutusele täiendavad riskivähendamise meetmed.

2. Üksikasjalik selgitus ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel erinevuste kohta

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega. Lisaks otsustas inimravimite komitee, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku „Fertiilsus, rasedus ja imetamine” tuleb muuta kajastamiseks suuremat venoosse trombemboolia riski sünnitusjärgses perioodis, et see oleks kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõtte hoiatuste lõiguga.

Seetõttu lisati ravimi omaduste kokkuvõtte raseduse alalõiku järgmine lause:

„[Väljamõeldud nimetus] kasutamise taasalustamisel tuleb arvestada suuremat venoosse trombemboolia riski sünnitusjärgsel perioodil (vt lõik 4.2 ja 4.4).”

Muid muudatusi ei peetud vajalikuks.

Inimravimite komitee arvamus

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee 10. oktoobri 2013. aasta soovitusel kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k lõikega 3, on inimravimite komitee arvamusel, et kloormadinooni, desogestreeli, dienogesti, drospirenooni, etonogestreeli, gestodeeni või norgestimaati sisaldavate kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide müügilubasid tuleb muuta. Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavad muudetud osad on sätestatud III lisas.

Kloormadinooni sisaldavate kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide müügilubade kohta kehtivad IV lisas esitatud tingimused.