

## **Liite II**

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen  
muuttamiselle sekä yksityiskohtainen selvitys lääketurvallisuuden  
riskinarviointikomitean suositukseen liittyvistä eroista**

## Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet

Lääkevalmistekomitea arvioi jäljempänä olevan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) 10. lokakuuta 2013 päivätyn suosituksen, joka koskee kloorimadinonia, desogestreelia, dienogestia, drospirenonia, etenogestreelia, gestodeenia, norelgestromiinia, norgestimaattia tai nomegestrolia sisältäviä yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteita.

### 1 – Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Kloorimadinonia, desogestreelia, dienogestia, drospirenonia, etenogestreelia, gestodeenia, norelgestromiinia, norgestimaattia tai nomegestrolia sisältävät lääkevalmisteet on hyväksytty Euroopan unionissa yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteiksi. Näitä aineita yhdistetään etinyyliestradiolin tai estradiolin eri annosten kanssa.

Helmikuussa 2013 Ranskan lääkevirasto (ANSM) aloitti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn sillä perusteella, että näiden yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteiden hyöty-riskisuhde oli muuttunut epäsuotuisaksi voimassa olevassa käyttöaiheessa eli ehkäisyssä suurentuneen tromboemboliariskin vuoksi, joten oli EU:n edun mukaista siirtää asia lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) käsiteltäväksi. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa pyydettiin antamaan suositus siitä, pitäisikö lääkevalmisteiden, jotka sisältävät kloorimadinonia, desogestreelia, dienogestia, drospirenonia, etenogestreelia, gestodeenia, norelgestromiinia, norgestimaattia tai nomegestrolia sekä estrogeenia (etinyyliestradiolia tai estradiolia), käyttöaihetta rajoittaa ja/tai ovatko muut sääntelytoimet tarpeen.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea arvioi kaikki tiedot kliinisistä tutkimuksista, farmakoepidemiologisista tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta, mukaan lukien myyntiluvan haltijoiden kirjalliset ja suulliset selonteot sekä *ad hoc* -asiantuntijaryhmän kokouksen näkemykset yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteiden tehosta ja turvallisuudesta kiinnittäen erityistä huomiota tromboemolian riskiin.

Tromboemboliset tapahtumat ovat haittavaikutuksia. Ne ovat veritulppaamia, joita ilmenee yleensä säären laskimoissa (syvä laskimotromboosi). Jos diagnoosia ei tehdä ja hoitoa aloiteta tai jos tromboosin selkeitä oireita ei ole tunnistettavissa, hyytymätulppa voi kulkeutua ylöspäin kohti keuhkoja (keuhkoembolia) tai aivoja (aivoembolia). Virhediagnoosi on mahdollinen, sillä tromboembolia aiheuttaa hyvin hajanaisia oireita ja on harvinainen terveillä nuorilla naisilla. Laskimoiden tromboemboliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan 1–2 prosentissa tapauksista. Laskimoiden tromboembolisten tapahtumien tunnettuja riskitekijöitä ovat aiemmat laskimoiden tromboemboliset tapahtumat, raskaus, trauma, leikkaus, immobilisaatio (esim. leikkauksen jälkeen tai pitkällä lennoilla), lihavuus ja tupakointi (aina protromboottisissa tilassa). Lisäksi tietyt perinnölliset tulpan muodostusta lisäävät tekijät suurentavat riskiä. Tästä syystä yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteiden tuotetiedoissa suositellaan, että potilaan ja suvun aiemmat laskimoiden tromboemboliset tapahtumat tarkistetaan ennen lääkkeen määräämistä.

Laskimoiden tromboembolisia tapahtumia ja niiden komplikaatioita (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia) on arvioitu useissa tutkimuksissa eri yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteiden käyttäjillä. Tämänhetkisessä arvioinnissa vahvistui aiempi käsitys siitä, että laskimoiden tromboembolisten tapahtumien riski on pieni, kun yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteet sisältävät pieniä annoksia (< 50 µg) etinyyliestradiolia, mutta useimpien valmisteiden aiheuttamassa laskimoiden tromboembolisten tapahtumien riskissä oli eroja, jotka johtuivat valmisteiden sisältämän progestiinin tyypistä. PRAC katsoi kaikkien saatavilla olevien tietojen perusteella, että laskimoiden tromboembolisten tapahtumien riski vaihtelee eri valmisteissa. Pienimmän riskin aiheuttavat valmisteet, jotka sisältävät progestiinia nimeltä levonorgestreeli, noretisteroni tai norgestimaatti. Tietyistä valmisteista (kloorimadinonista,

dienogestista ja nomegestrolista) ei ole riittävästi tietoa, jotta riskiä voitaisiin verrata pienemmän riskin aiheuttaviin valmisteisiin. Kloorimadinonin osalta asiaa tutkitaan myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuustutkimuksessa, jota käsitellään jäljempänä. Dienogestista ja nomegestrolista on meneillään tutkimuksia, joiden tulokset ilmoitetaan tutkimusten valmistuttua.

Eri yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteiden aiheuttama laskimoiden tromboembolisten tapahtumien riski vaihtelee valmisteiden sisältämän progestiinin tyypin mukaan. Arvioituaan kaikki saatavana olevat tiedot PRAC katsoi seuraavaa:

- Arvioitu riski on pienin käytettäessä yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteita, jotka sisältävät progestiinia nimeltä levonorgestreeli, norgestimaatti tai noretisteroni. Näitä lääkkeitä käyttävillä naisilla laskimoiden tromboembolisten tapahtumien arvioitu määrä on 5–7 tapausta vuodessa 10 000:ta naista kohden.
- Progestiinin nimeltä etenogestreeli ja norelgestromiini arvioitu riski on suurempi: 6–12 tapausta vuodessa 10 000:ta naista kohden.
- Myös progestiinin nimeltä gestodeeni, desogestreeli ja drospirenoni arvioitu riski on suurempi: 9–12 tapausta vuodessa 10 000:ta naista kohden.
- Kloorimadinonia, dienogestia ja nomegestrolia sisältävistä yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteista ei ole riittävästi tietoa, jotta riskiä voitaisiin verrata muihin valmisteisiin.

Vertailun vuoksi sanottakoon, että naisilla, jotka eivät käytä yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteita tai ole raskaana, on noin kaksi laskimoiden tromboembolisten tapahtumaa vuodessa 10 000:ta naista kohden.

Laskimoiden tromboembolisten tapahtumien riskin on osoitettu olevan suurimmillaan hormoniehkäisyvalmisteiden ensimmäisen käyttövuoden aikana tai kun valmisteiden käyttö aloitetaan uudelleen vähintään kuukauden tauon jälkeen (Dinger *et al.*, 2007, Sidney *et al.*, 2013). Riski on suuri ensimmäisen käyttövuoden aikana, minkä jälkeen se laskee johdonmukaisesti alemmalle tasolle. Laskimoiden tromboembolisten tapahtumien riski kasvaa myös silloin, jos potilaalla on sisäisiä riskitekijöitä. Koska laskimoiden tromboembolisten tapahtumien riski muuttuu ajan myötä, PRAC totesi, että yksilöille koituvaa riskiä on arvioitava ajoittain uudelleen.

Yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteiden käyttö lisää tunnetusti myös valtimotromboemolian (sydäninfarktin ja aivoverisuonitapahtuman) riskiä, mutta näyttöä eri valmisteiden aiheuttaman suhteellisen riskin eroista ei ollut näyttöä.

Siksi PRAC totesi käytettävissä olevan näytön perusteella, että yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyvät hyödyt ovat naisten enemmistöllä paljon suuremmat kuin vakavien haittatapahtumien riski. Näyttöä ei ollut siitä, että näistä lääkevalmisteista koituvien hyötyjen välillä olisi eroa. PRAC suositteli kuitenkin tavanomaisia riskiä vähentäviä toimenpiteitä, kuten sitä, että tuotetiedoissa on painotettava nykyistä selvemmin tietoja riskeistä (niiden yleisyydestä) sekä laskimoiden ja valtimoiden tromboembolisten tapahtumien oireista ja selvennettävä tilanteita, joissa valmisteet ovat vasta-aiheisia. Nämä lääkevalmisteet ovat vasta-aiheisia etenkin, jos potilaalla on useita riskitekijöitä, potilaalle on tehty iso leikkaus, jota seuraa pitkä immobilisaatio, potilas tupakoi tai potilaalla on ollut aiemmin tromboemboliaa tai hänellä on perinnöllinen alttius tromboembolialle. Lisäksi suositeltiin, että nykyisen arvioinnin tuloksesta tiedotetaan jo etukäteen terveydenhuollon ammattilaisille osoitetulla kirjeellä, jossa korostetaan tromboembolisten tapahtumien riskiä.

PRAC määräsi myös myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen, jotta kloorimadinonin aiheuttamasta tromboembolisten tapahtumien suhteellisesta riskistä saadaan lisätietoa verrattuna lääkevalmisteisiin, jotka sisältävät levonorgestreeliä.

## Hyöty-riskisuhde

PRAC otti huomioon kaikki edellä mainitut seikat ja katsoi, että liitteessä I lueteltujen lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen käyttöaiheessa ehkäisy, kun tuotetietoihin lisätään sovitut rajoitukset, varoitukset ja muut muutokset. Lisäksi kloorimadinonin myyntiluvan haltijoiden on tehtävä myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus.

## Perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) toteutti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteita.
- PRAC arvioi kaikki yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteiden tehoa ja turvallisuutta koskevat tiedot kliinisistä tutkimuksista, farmakoepidemiologisista tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta, mukaan lukien myyntiluvan haltijoiden kirjalliset ja suulliset selonteot, kiinnittäen erityistä huomiota tromboemboolian riskiin. PRAC vahvisti yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteiden aiheuttaman tunnetun tromboembooliariskin ja suositteli tromboemboolisten tapahtumien oireiden ja riskitekijöiden selkeää nimeämistä.
- PRAC katsoi, että nykyisten turvallisuustietojen perusteella yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen, kun tuotetietoihin lisätään sovitut rajoitukset, varoitukset ja muut muutokset. Nämä lääkevalmisteet ovat vasta-aiheisia etenkin, jos potilaalla on useita riskitekijöitä (ylipaino, tupakointi, korkea verenpaine, korkea ikä jne.), potilaalle on tehty iso leikkaus, jota seuraa pitkä immobilisaatio, tai potilaalla on ollut aiemmin tromboembooliaa tai hänellä on perinnöllinen alttius laskimotrombooseille. Tuotetietoihin tehtävät muutokset lisäävät terveydenhuollon ammattilaisten ja naisten tietoisuutta tromboemboolian riskistä.
- PRAC katsoo, että yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteiden hyödyt ovat edelleen riskejä suuremmat käyttöaiheessa ehkäisy.
- PRAC katsoi, että kloorimadinonia sisältävistä yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteista tarvitaan lisää tietoa, ja määräsi myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen, jossa näiden valmisteiden aiheuttamaa suhteellista tromboemboolian riskiä verrataan levonorgestreeliä sisältävien valmisteiden aiheuttaman riskiin.

PRAC katsoi, että liitteessä I lueteltujen lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen käyttöaiheessa ehkäisy edellyttäen, että tuotetietoihin lisätään sovitut rajoitukset, varoitukset ja muut muutokset ja riskiä vähentävät toimet toteutetaan.

## **2 – Yksityiskohtainen selvitys lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukseen liittyvistä eroista**

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyi yleiset tieteelliset johtopäätökset ja suosituksen perusteet. Lääkevalmistekomitea katsoi kuitenkin, että valmisteyhteenvedon hedelmällisyyttä, raskautta ja imetystä koskevaan kohtaan on lisättävä tieto laskimoiden tromboembolisten tapahtumien riskin noususta postpartaalivaiheessa, jotta se on yhdenmukainen valmisteyhteenvedon varoituksia koskevan kohdan kanssa.

Valmisteyhteenvedon raskautta käsittelevään kohtaan on lisättävä seuraava lause:

"Laskimoiden tromboembolisten tapahtumien riskin nousu postpartaalivaiheessa on huomioitava, kun [kauppanimi] käyttö aloitetaan uudelleen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4)."

Muita muutoksia ei pidetty tarpeellisina.

### **Lääkevalmistekomitean lausunto**

Lääkevalmistekomitea arvioi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen, joka annettiin direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan 3 kohdan nojalla 10. lokakuuta 2013, ja katsoo että kloorimadinonia, desogestreelia, dienogestia, drospirenonia, etenogestreelia, gestodeenia ja norgestimaattia sisältävien yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteiden myyntilupia on muutettava. Valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset on esitetty liitteessä III.

Kloorimadinonia sisältävien yhdistelmähormoniehkäisyvalmisteiden myyntilupia koskevat ehdot on esitetty liitteessä IV.