

Dodatak II

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet i detaljno pojašnjenje razlika
u odnosu na preporuku PRAC-a**

Znanstveni zaključci i razlozi za zaključke

CHMP je razmotrio niže navedenu preporuku PRAC-a od dana 10. listopada 2013. s obzirom na kombinirane hormonalne kontraceptive koji sadrže klormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimat ili nomegestrol.

1 – Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Lijekovi koji sadrže klormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimat ili nomegestrol odobreni su za stavljanje u promet u Europskoj uniji kao kombinirani hormonalni kontraceptivi (KHK-ovi). Ovi se lijekovi kombiniraju s varirajućim dozama etinilestradiola (EE) ili s estradiolom (E2).

U veljači 2013. godine, Francuska agencija za lijekove (ANSM) pokrenula je postupak upućivanja u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju toga da je omjer koristi i rizika ovih kombiniranih hormonalnih kontraceptiva postao nepovoljan u aktualnoj odobrenoj indikaciji zbog povećanog rizika od tromboembolije (TE), te je stoga u interesu Unije da predmet uputi PRAC-u. Od PRAC-a je zatraženo da donese preporuku o tome treba li se indikacija lijekova koji sadrže klormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimat ili nomegestrol kombiniranih s estrogenom (etinilestradiolom ili estradiolom) ograničiti i/ili je(su) potrebna(e) druga(e) regulatorna(e) mjera(e).

PRAC je pregledao sve dostupne podatke iz kliničkih ispitivanja, farmakoepidemioloških ispitivanja, objavljene literature, iskustva nakon što su lijekovi stavljeni u promet, uključujući odgovore dostavljene od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet putem pisanih i oralnih pojašnjenja kao i stavove *ad hoc* stručne skupine o djelotvornosti i sigurnosti KHK-ova, posebice s obzirom na rizik od tromboembolije.

Tromboembolijski događaji su nuspojave koje najčešće nastupaju u veni noge (duboka venska tromboza, DVT). Ukoliko se dijagnoza ne postavi i liječene se ne započne, ili se jasni simptomi tromboze ne mogu identificirati, ugrušak se može pomaknuti prema gore do pluća (pulmonalna embolija, PE) ili mozga (cerebralna embolija, CE). Moguća je pogrešna dijagnoza s obzirom da se TE manifestira difuznim simptomima i vrlo je rijetka u populaciji zdravih mladih žena. Ukupno promatrano, venska tromboembolija (VTE) može biti smrtonosna u 1-2% slučajeva. Poznati faktori rizika od VTE-a uključuju anamnezu VTE-a, trudnoću, traumu, kirurški zahvat, imobilizaciju (primjerice nakon kirurškog zahvata ili dugih letova), pretilost i pušenje (odnosno sve situacije pro-trombotskog stanja). Postoje također i određeni nasljedni trombofilijski nedostaci koji povećavaju ovaj rizik. Stoga je u informacijama o proizvodu za ove lijekove navedena preporuka da se provjeri postoji li u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi povijest VTE-a prije propisivanja kombiniranih KHK-ova.

Mnoga su ispitivanja ocijenila rizik od VTE-a i njegovih komplikacija (duboke venske tromboze, pulmonalne embolije) u korisnika različitih KHK-ova. Aktualnim je pregledom potvrđeno prethodno viđenje da postoji mala razina rizika od VTE-a s KHK-ovima koji sadrže malu dozu etinilestradiola (etinilestradiol <50µg), no razlike u riziku od VTE-a uočene među proizvodima ovise o tipu progestogena kojeg sadrže. Na temelju ukupnosti dostupnih podataka, PRAC je zaključio da se rizik od VTE-a razlikuje od proizvoda do proizvoda - proizvodi manjeg rizika su oni koji sadrže progestogene levonorgestrel, noretisteron i norgestimat. Za pojedine lijekove (primjerice klormadinon, dienogest, nomegestrol) trenutno nema dovoljno podataka kako bi se utvrdio rizik u usporedbi s lijekovima manjeg rizika. U slučaju klormadinona ovo će se istražiti putem ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet, kako je obrazloženo niže u tekstu. Ispitivanja dienogesta i nomegestrola su u tijeku, a rezultati će biti dostavljeni čim postanu dostupni.

Rizik od VTE-a sa KHK-ovima razlikuje se među proizvodima ovisno o tipu progestogena kojeg sadrže. Nakon procjene svih dostupnih podataka, PRAC je zaključio da:

- je procijenjena incidencija rizika najmanja sa KHK-ovima koji sadrže progestogene levonorgestrel, norgestimat i noretisteron: procjenjuje se da će svake godine biti između 5 i 7 slučajeva VTE-a na 10.000 žena koje koriste ove lijekove.
- je procijenjena incidencija rizika veća s progestogenima etonogestrelom i norelgestrominom, i to između 6 i 12 slučajeva godišnje na 10.000 žena.
- je procijenjena incidencija rizika također veća s progestogenima gestodonom, desogestrelom, drospirenonom, i to između 9 i 12 slučajeva godišnje na 10.000 žena.
- dostupni podaci za KHK-ove koji sadrže klormadinon, dienogest i nomegestrol nisu dostatni kako bi se saznalo u kojoj mjeri je rizik usporediv s drugim KHK-ovima.

Za usporedbu, u žena koje ne koriste KHK-ove (nekorisnici) i koje nisu trudne javila su se otprilike 2 slučaja VTE-a svake godine na 10.000 žena.

Dokazano je da je rizik od VTE-a najveći tijekom prve godine u kojoj žena počne uzimati hormonalne kontraceptive ili kada ponovno počne uzimati lijekove nakon razdoblja neprimjene od najmanje mjesec dana (Dinger *et al.*, 2007, Sidney *et al.*, 2013). Nakon početnog povišenog rizika tijekom prve godine primjene, rizik se smanjuje na kontinuirano nisku razinu. Rizik od VTE-a također je povišen u slučaju prisutnosti intrinzičnih faktora rizika. Uzimajući u obzir da se faktori rizika od VTE-a mijenjaju tijekom vremena, PRAC je napomenuo da se individualni rizik mora periodički ponovno ocjenjivati.

Poznato je da je rizik od arterijske tromboembolije (ATE-a) (infarkta miokarda, moždanog udara) također povišen s primjenom KHK-a, no nema dokaza u razlikama između KHK-ova u njihovom relativnom riziku od ATE-a.

Stoga, na temelju dostupnih dokaza, PRAC potvrđuje da koristi povezane s primjenom KHK-a uvelike nadmašuju rizik ozbiljnih nuspojava u većine žena. Također nema dokaza razlika među ovim proizvodima u smislu blagotvornog djelovanja. No, PRAC je preporučio rutinske mjere minimiziranja rizika, uključujući odabir oštrije formulacije informacija o proizvodu kako bi se prikazala aktualna saznanja o rizicima (stopa incidencije) kao i simptomi za VTE i ATE te pojasnile situacije za koje su ovi proizvodi kontraindicirani. Ovi lijekovi moraju biti, posebice, kontraindicirani u bolesnika s višestrukim faktorima rizika, u bolesnika nakon većih kirurških zahvata s kasnijom imobilizacijom, bolesnika koji puše i bolesnika s anamnezom ili nasljednom predispozicijom za tromboemboliju. Nadalje, preporuča se proaktivno informiranje kako bi se komunicirao ishod predmetnog pregleda i naglasio rizik od tromboembolija putem izravne komunikacije zdravstvenim djelatnicima (pisma liječnicima).

Nadalje, PRAC je nametnuo provođenje ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet kako bi se bolje okarakterizirao rizik od tromboembolijskih događaja zbog klormadinona u usporedbi s lijekovima koji sadrže levonorgestrel.

Omjer koristi i rizika

Uzimajući u obzir prethodno navedeno, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova identificiranih u Dodatku I u indikaciji kontracepcije ostaje povoljan, no predmetom je uključivanja usuglašenih ograničenja, upozorenja i drugih izmjena u informacijama o proizvodu. Nadalje, nositelji odobrenja za stavljanje u promet lijeka klormadinon trebaju provesti ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijekova u promet

Budući da

- je PRAC razmotrio postupak u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EC lijekove koji sadrže kombinirane hormonalne kontraceptive.
- je PRAC pregledao sve dostupne podatke iz kliničkih ispitivanja, farmakoepidemioloških ispitivanja, objavljene literature, iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući odgovore dostavljene od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet putem pisanih i oralnih pojašnjenja kao i stavove *ad hoc* stručne skupine o djelotvornosti i sigurnosti KHK-ova, posebice s obzirom na rizik od tromboembolije. PRAC je potvrdio poznati rizik od tromboembolije lijekova koji sadrže kombinirane hormonalne kontraceptive i preporučio je jasno označavanje simptoma kombiniranih tromboembolijskih događaja kao i faktora rizika od tromboembolije.
- je PRAC zaključio da je, s obzirom na trenutno dostupne podatke o sigurnosti primjene, omjer koristi i rizika kombiniranih hormonalnih kontraceptiva povoljan, što je predmetom ograničenja, upozorenja i drugih izmjena u informacijama o proizvodu. Ovi lijekovi moraju posebice biti kontraindicirani u bolesnika s višestrukim faktorima rizika (prekomjerna težina, pušenje, hipertenzija, starost, itd.), u bolesnika nakon većeg kirurškog zahvata s kasnijom imobilizacijom i u bolesnika s anamnezom ili nasljednom predispozicijom venske tromboze. Daljnje promjene u informacijama o lijekovima doprinose boljem informiranju zdravstvenih djelatnika i žena o riziku od tromboembolije.
- je PRAC mišljenja da koristi lijekova koji sadrže kombinirane hormonalne kontraceptive i dalje nadmašuju rizike u indikaciji kontracepcije.
- je PRAC zaključio da su daljnji podaci potrebni za kombinirane hormonalne kontraceptive koji sadrže klormadinon i nametnuo je provođenje ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet (PASS) kako bi se ocijenio relativan rizik od tromboembolijskih događaja zato što su ovi lijekovi uspoređeni s onima koji sadrže levonorgestrel.

Slijedom navedenog PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove identificiran u Dodatku I u indikaciji kontracepcije ostaje povoljan, što je predmetom usuglašanih uvjeta, ograničenja, upozorenja, drugih izmjena u informacijama o lijeku i dodatnih mjera minimiziranja rizika.

2 – Detaljno pojašnjenje razlika u odnosu na preporuku PRAC-a

Nakon pregleda preporuke PRAC-a, CHMP je suglasan sa cjelokupnim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku. No, CHMP smatra da se dio o Plodnosti, trudnoći i laktaciji Sažetka opisa svojstava lijeka treba nadopuniti tako da navodi povećani rizik od VTE-a u razdoblju nakon porođaja kako bi se osigurala konzistentnost s dijelom o upozorenjima Sažetka opisa svojstava lijeka.

Stoga je sljedeća rečenica umetnuta u dio Trudnoća Sažetka opisa svojstava lijeka:

„Povišeni rizik od VTE-a tijekom razdoblja nakon porođaja treba se uzeti u obzir prilikom ponovnog počinjanja terapije [zaštićen naziv lijeka] (vidi dio 4.2 i 4.4).”

Smatrano je da daljnje dopune nisu potrebne.

Mišljenje CHMP-a

Nakon razmatranja preporuke PRAC-a od dana 10. listopada 2013. godine u skladu sa člankom 107k(3) Direktive 2001/83/EZ, CHMP je mišljenja da odobrenja za stavljanje u promet kombiniranih hormonalnih kontraceptiva koji sadrže klormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norgestimat trebaju biti izmijenjena. Dopune relevantnih dijelova Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputa o lijeku navedeni su u Dodatku III.

Odobrenja za stavljanje u lijeka promet za kombinirane hormonalne kontraceptive koji sadrže klormadinon predmetom su uvjeta navedenih u Dodatku IV.