

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételei módosításának indoklása, valamint a PRAC ajánlástól való
eltérések részletes magyarázata**

Tudományos következtetések és következtetések indoklása

A CHMP a PRAC alábbi, a klórmadinont, dezogesztrelt, dienogesztet, drospirenont, etonogesztrelt, gesztodént, norelgesztromint, norgesztimátot vagy nomegesztrolt tartalmazó, kombinált hormonális fogamzásgátlókra vonatkozó, 2013. október 10-i ajánlását vizsgálta:

1 – A tudományos értékelés összefoglalása

A klórmadinont, dezogesztrelt, dienogesztet, drospirenont, etonogesztrelt, gesztodént, norelgesztromint, norgesztimátot vagy nomegesztrolt tartalmazó gyógyszereket kombinált hormonális fogamzásgátlókként engedélyezték az Európai Unióban. Ezeket eltérő dózisú etinil-ösztradiollal (EE) vagy ösztradiollal (E2) kombinálják.

2013. februárban a francia gyógyszerügynökség (ANSM) beterjesztési eljárást kezdeményezett a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint az alapján, hogy a fenti kombinált hormonális fogamzásgátlók előny-kockázat profilja kedvezőtlené vált a fogamzásgátlás jelenleg engedélyezett indikációjában a tromboembólia (TE) fokozott kockázata következtében, és ezért az Unió érdekében áll, hogy az ügyet a PRAC elé terjesszék. Felkérték a PRAC-ot, hogy tegyen ajánlást a tekintetben, hogy korlátozni kell-e a klórmadinont, dezogesztrelt, dienogesztet, drospirenont, etonogesztrelt, gesztodént, norelgesztromint, norgesztimátot vagy nomegesztrolt tartalmazó, ösztrogénnel (etinil-ösztradiol vagy ösztradiol) kombinált gyógyszerek indikációját, és/vagy kell-e bármely más szabályozó intézkedést hozni.

A PRAC áttekintette a klinikai tanulmányokból, farmakoepidemiológiai tanulmányokból, publikált szakirodalomból és forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból, illetve a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott és szóban előadott válaszokból származó összes rendelkezésre álló adatot, valamint egy ad hoc szakértői ülés kombinált hormonális fogamzásgátlók hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozó álláspontját, különösen a tromboembólia kockázatára vonatkozóan.

A tromboembóliás események olyan szövődmények, amelyek általában a láb vénáiban jelentkeznek (mélyvénás trombózis, MVT). Ha nem ismerik fel és nem kezdik el a kezelést, vagy ha nem azonosíthatók a trombózis egyértelmű tünetei, a vérrög elindulhat felfelé a tüdőbe (pulmonális embólia, PE) vagy az agyba (cerebrális embólia, CE). Előfordulhat téves diagnózis, mivel a tromboembólia diffúz tünetekkel jelentkezik és ritka az egészséges, fiatal nők csoportjában. Általánosságban a vénás tromboembóliás szövődmények (VTE) az esetek 1-2%-ában halálosak lehetnek. A VTE ismert rizikótényezői közé tartozik a korábban lezajlott VTE, terhesség, trauma, műtét, immobilizáció (pl. műtét után vagy hosszú repülőúton), túlsúly és dohányzás (vagyis a protrombotikus állapotok minden helyzete). Továbbá bizonyos örökletes trombofiliás defektusokban is növekedik a kockázat. Ezért a gyógyszerek terméktájékoztatója szerint a kombinált hormonális fogamzásgátlók felírása előtt a VTE vonatkozásában javasolt ellenőrizni a beteg személyes és családi anamnézisének.

Számos tanulmány értékelte a VTE és szövődményei (mélyvénás trombózis, tüdőembólia) kockázatát a különböző kombinált hormonális fogamzásgátlók alkalmazása esetén. A jelen áttekintés megerősítette a korábbi ismereteket, miszerint az alacsony dózisú etinil-ösztradiol (etinil-ösztradiol <50 µg) tartalmú kombinált hormonális fogamzásgátlók esetében a VTE kockázata alacsony, azonban eltéréseket figyeltek meg az egyes termékek között a VTE kockázatában a progeszteron komponens típusa szerint. Az összes rendelkezésre álló adat alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a VTE kockázata eltérő az egyes termékeknél - alacsonyabb kockázatúak a progeszteron komponensként levonorgesztrelt, noretiszteront és norgesztimátot tartalmazó termékek. Egyes termékek esetében (klórmadinon, dienogeszt, nomegesztrol) jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat az alacsonyabb kockázatú termékekkel történő összehasonlításhoz. A klórmadinon esetében ezt egy forgalomba hozatal utáni biztonságossági vizsgálatban fogják tanulmányozni, amelyet alább részletezünk. A dienogeszt és a

nomegesztrol vonatkozásában a vizsgálatok folyamatban vannak, és az eredményeket be fogják nyújtani, amint rendelkezésre állnak.

A kombinált hormonális fogamzásgátlók esetében a VTE kockázata a progeszteron komponens típusa szerint eltérő az egyes termékek esetében. A rendelkezésre álló adatok vizsgálatát követően a PRAC megállapította, hogy:

- A kockázat becsült incidenciája a progeszteron komponensként levonorgesztrelt, norgesztimátot és noretiszteront tartalmazó kombinált hormonális fogamzásgátlók esetében a legalacsonyabb. Becslések szerint 10 000 nő között évente 5-7 esetben jelentkezik VTE ezeknél a gyógyszereknél.
- Az etonorgesztrel és norelgesztromin esetében a kockázat becsült incidenciája magasabb, 10 000 nő közül évente 6-12 eset.
- A gesztodén, dezogesztrel, drospirenon esetében szintén magasabb a kockázat becsült incidenciája, 10 000 nő közül évente 9-12 eset.
- A klórmadinont, dienogesztet és nomegesztrolt tartalmazó kombinált hormonális fogamzásgátlók vonatkozásában nem áll rendelkezésre elegendő adat, hogy meghatározzuk, a kockázatuk hogyan viszonyul más kombinált hormonális fogamzásgátlókhoz.

Összehasonlítással a kombinált hormonális fogamzásgátlókat nem használó és nem terhes nők esetében 10 000 nő között évente hozzávetőleg 2 VTE következik be.

Kimutatták, hogy a VTE kockázata a hormonális fogamzásgátló kezelés első évében, valamint legalább egy hónapos kihagyást követően a kezelés újratekintésekor a legmagasabb (Dinger *et al.*, 2007, Sidney *et al.*, 2013). Az alkalmazás első évében magasabb kezdeti kockázat később egy állandó, alacsonyabb szintre csökken. A VTE kockázata belső kockázati tényezők jelenléte esetén is magasabb. Mivel a VTE rizikótényezői idővel változnak, a PRAC úgy vélte, hogy a betegek kockázatát rendszeresen újra kell értékelni.

Ismeretes, hogy az artériás tromboembólia (ATE) (szívinfarktus, cerebrovaszkuláris történet) kockázata is növekszik a kombinált hormonális fogamzásgátlók alkalmazása esetén, ugyanakkor nem volt bizonyíték az egyes kombinált hormonális fogamzásgátlók közötti eltérésekre az ATE relatív kockázatának vonatkozásában.

Ezért a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a PRAC elismerte, hogy a legtöbb nő esetében a kombinált hormonális fogamzásgátlók előnyei messze meghaladják a súlyos szövődmények kockázatát. Nem volt bizonyíték az egyes termékek közötti eltérésekre az előnyös hatások vonatkozásában. Ugyanakkor a PRAC rutin kockázatminimalizáló intézkedéseket javasolt, beleértve a terméktájékoztatónak szövegének szigorítását, hogy az tükrözze a kockázatokkal (előfordulási gyakoriság) kapcsolatos korszerű tudást, valamint a VTE és ATE tüneteit, és tisztázza azokat a helyzeteket, amelyekben ezek a termékek ellenjavalltak. Nevezetesen ezeket a gyógyszereket ellenjavallttá kell nyilvánítani többszörös kockázati tényezőkkel rendelkező betegek, nagy műtét utáni tartós immobilizáció, dohányzó betegek és korábban lezajlott tromboembólia vagy az iránti örökletes hajlam esetében. Javasolták továbbá az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás (DHPC) általi, proaktív tájékoztatást a jelen felülvizsgálat eredményének ismertetése és a tromboembóliás szövődmények kockázatának hangsúlyozása érdekében.

A PRAC továbbá egy forgalomba hozatal utáni biztonságossági vizsgálatot írt elő a klórmadinon esetében a tromboembóliás szövődmények relatív kockázatának pontosabb meghatározására a levonorgesztrel tartalmú gyógyszerekkel összehasonlítva.

Előny-kockázat profil

Mérlegelve a fentieket, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az I. mellékletben felsorolt gyógyszerek előny-kockázat profilja a fogamzásgátlás indikációban kedvező marad a megállapodás szerinti korlátozások, figyelmeztetések és a terméktájékoztató egyéb módosításainak beillesztése mellett. Továbbá a klórmadinin forgalomba hozatali engedélyének jogosultjai kötelesek elvégezni egy forgalomba hozatal utáni biztonságossági vizsgálatot.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a kombinált hormonális fogamzásgátlókat tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A PRAC áttekintette a klinikai tanulmányokból, farmakoepidemiológiai tanulmányokból, publikált szakirodalomból és forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból, illetve a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott és szóban előadott válaszokból származó összes rendelkezésre álló adatot a kombinált hormonális fogamzásgátlókat tartalmazó gyógyszerek hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozóan, különösen a tromboembólia kockázatával kapcsolatban. A PRAC megerősítette a kombinált hormonális fogamzásgátlót tartalmazó gyógyszerek esetében a tromboembólia ismert kockázatát, és a tromboembóliás szövődmények tüneteinek, valamint rizikótényezőinek világos feltüntetését javasolta.
- A PRAC úgy vélte, hogy a jelenleg rendelkezésre álló biztonságossági adatok alapján a kombinált hormonális fogamzásgátlók előny-kockázat profilja kedvező a korlátozások, figyelmeztetések és a terméktájékoztató egyéb változtatásai mellett. Nevezetesen ezeket a gyógyszereket ellenjavalltá kell nyilvánítani többszörös kockázati tényezőkkel rendelkező betegek (túlsúly, dohányzás, magas vérnyomás, idősebb kor stb.), nagy műtét utáni tartós immobilizáció és korábban lezajlott vénás trombózis vagy az iránti örökletes hajlam esetében. A terméktájékoztató további módosítása hozzájárul az egészségügyi szakemberek és a tromboembólia kockázattal rendelkező nők megfelelő tájékoztatásához.
- A PRAC véleménye szerint a kombinált hormonális fogamzásgátlót tartalmazó gyógyszerek előnyei a fogamzásgátlás indikációjában továbbra is meghaladják a kockázatokat.
- A PRAC úgy ítélte meg, hogy további adatokra van szükség a klórmadinon tartalmú kombinált hormonális fogamzásgátlók esetében és egy forgalomba hozatal utáni biztonságossági vizsgálat lefolytatását írta elő, hogy értékeljék a tromboembóliás szövődmények relatív kockázatát e termékek esetében a levonorgesztrelt tartalmazó termékekhez képest.

Következésképpen a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az I. mellékletben felsorolt gyógyszerek előny-kockázat profilja a fogamzásgátlás indikációban a megállapodás szerinti feltételek, korlátozások, figyelmeztetések, a terméktájékoztató egyéb módosításai és kiegészítő kockázatminimalizáló intézkedések mellett kedvező marad.

2 - A PRAC ajánlástól való eltérések részletes magyarázata

A PRAC ajánlás áttekintése után a CHMP egyetértett az ajánlás általános tudományos következtetéseivel és indoklásával. Ugyanakkor a CHMP úgy vélte, hogy módosítani kell az alkalmazási előírás „Termékenység, terhesség és szoptatás” pontját, hogy az tükrözze a VTE fokozott kockázatát a szülés utáni időszakban, és ezáltal biztosítsák a következetességet az alkalmazási előírás figyelmeztető pontjával.

Ezért az alábbi mondatot illesztették be az alkalmazási előírás „Terhesség” pontjába:

„Mérlegelni kell a VTE fokozott kockázatát a szülés utáni időszakban, amikor újrakezdik a [törzskönyvezett név] alkalmazását (lásd 4.2 és 4.4 pont).”

Nem volt szükség további módosításokra.

CHMP vélemény

A CHMP a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének (3) bekezdése alapján megvizsgálta a PRAC 2013. október 10-i ajánlását, és azon a véleményen van, hogy a klórmadinont, dezogesztrelt, dienogesztet, drospirenont, etonogesztrelt, gesztodént, norgesztimátot tartalmazó kombinált hormonális fogamzásgátlók esetében a forgalomba hozatali engedélyeket módosítani kell. Az alkalmazási előírások és betegtájékoztatók érintett részeinek módosításai a III. mellékletben szerepelnek.

A klórmadinont tartalmazó kombinált hormonális fogamzásgátlók esetében a forgalomba hozatali engedélyek a IV. mellékletben felsorolt feltételek függvényei.