

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums, kā arī detalizēts skaidrojums par atšķirībām no *PRAC* ieteikuma

Zinātniskie secinājumi un secinājumu pamatojums

CHMP izskatīja turpmāk minēto PRAC 2013. gada 10. oktobra ieteikumu attiecībā uz hlormadinonu, dezogestrelu, dienogestu, drospirenonu, etonogestrelu, gestodēnu, norelgestromīnu, norgestimātu vai nomegestrolu saturošu kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu lietošanu.

1. Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Hlormadinonu, dezogestrelu, dienogestu, drospirenonu, etonogestrelu, gestodēnu, norelgestromīnu, norgestimātu vai nomegestrolu saturošas zāles Eiropas Savienībā ir reģistrētas kā kombinētie hormonālie kontracepcijas līdzekļi (KHKL). Tie ir kombinēti ar dažādām etinilestradiola (EE) vai estradiola (E2) devām.

2013. gada februārī Francijas Zāļu aģentūra (ANSM) uzsāka pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, pamatojoties uz to, ka šo kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu ieguvumu un riska attiecība pašlaik reģistrētās kontracepcijas indikācijas gadījumā palielināta trombembolijas (TE) riska dēļ ir kļuvusi nelabvēlīga, un tādēļ Savienības interesēs bija nosūtīt lietu PRAC. PRAC tika izteikts lūgums sniegt atzinumu, vai hlormadinonu, dezogestrelu, dienogestu, drospirenonu, etonogestrelu, gestodēnu, norelgestromīnu, norgestimātu vai nomegestrolu un estrogēnu (etinilestradiolu vai estradiolu) saturošo zāļu indikāciju vajadzētu ierobežot un/vai vajadzētu veikt citus normatīvus pasākumus.

PRAC pārskatīja visus no klīniskiem pētījumiem, farmakoepidemioloģiskiem pētījumiem, literatūras publikācijām un pēcreģistrācijas pieredzes pieejamos datus, reģistrācijas apliecības īpašnieku rakstveidā un mutiski sniegtās atbildes, kā arī *ad hoc* ekspertu sanāksmē izteiktos viedokļus par kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbīgumu un drošumu, jo īpaši attiecībā uz trombembolijas risku.

Trombemboliski traucējumi ir nevēlamas blakusparādības, kas parasti rodas kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze, DzVT). Ja netiek noteikta diagnoze un uzsākta ārstēšana vai arī tad, ja pārliecinoši trombozes simptomi nav konstatējami, trombs var pārvietoties uz plaušām (plaušu embolija, PE) vai galvas smadzenēm (cerebrāla embolija, CE). Var tikt noteikta nepareiza diagnoze, jo trombembolijai ir difūzi simptomi, un tā ir reti sastopama veselām jaunām sievietēm. Kopumā venozā trombembolija (VTE) 1–2 % gadījumu var beigties letāli. VTE riska faktori ir VTE anamnēzē, grūtniecība, trauma, operācija, imobilizācija (piemēram, pēc operācijas vai ilgstošu lidojumu laikā), aptaukošanās un smēķēšana (t. i., visas trombozi veicinošas situācijas). Risku var palielināt arī noteikti pārmantoti trombofiliski traucējumi. Tādēļ šo zāļu aprakstos norādīts, ka pirms kombinētu hormonālo kontracepcijas līdzekļu parakstīšanas ieteicams pārbaudīt, vai personīgajā vai ģimenes anamnēzē nav bijusi venozā trombembolija.

Daudzos pētījumos vērtēts venozas trombembolijas un tās komplikāciju (dziļo vēnu trombozes, plaušu embolijas) risks dažādu kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu lietotājām. Šis pārskats apliecināja iepriekš atklāto, ka venozas trombembolijas risks, lietojot mazu etinilestradiola devu (etinilestradiols <50 µg), ir neliels, bet venozās trombembolijas riska atšķirības novēroja lielākajai daļai zāļu atkarībā no to sastāvā esošā progestogēna veida. Ņemot vērā visus pieejamos datus, PRAC secināja, ka venozas trombembolijas risks dažādām zālēm ir dažāds – vismazākais risks ir zālēm, kuras satur progestogēnus levonorgestrelu, noretisteronu un norgestimātu. Par dažām zālēm (t. i., hlormadinonu, dienogestu, nomegestrolu) pašlaik nav pietiekami datu, lai noteiktu, vai risks ir līdzīgs kā mazākā riska zālēm. Attiecībā uz hlormadinonu to pētīs, veicot pēcreģistrācijas drošuma pētījumu, kas sīkāk iztirzāts turpmāk. Ar dienogestu un nomegestrolu pētījumi jau notiek un rezultāti tiks iesniegti, tiklīdz būs pieejami.

Venozas trombembolijas risks dažādiem kombinētiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem ir dažāds atkarībā no tā, kāda veida progestogēnu tie satur. Pēc visu pieejamo datu novērtēšanas PRAC secināja, ka:

- aprēķinātā riska sastopamība ir vismazākā, lietojot kombinētos hormonālos kontracepcijas līdzekļus, kas satur progestogēnus levonorgestrelu, norgestimātu un noretisteronu; aprēķināts, ka katru gadu no 10 000 sievietēm, kuras lieto šīs zāles, būs 5–7 venozas trombembolijas gadījumi;
- aprēķinātā riska sastopamība ir lielāka, lietojot progestogēnus etonogestrelu un norelgestromīnu, t. i., 6–12 gadījumi gadā no 10 000 sievietēm;
- aprēķinātā riska sastopamība ir lielāka, lietojot arī progestogēnus gestodēnu, dezogestrelu un drospirenonu, t. i., 9–12 gadījumi gadā no 10 000 sievietēm;
- attiecībā uz hlormadinonu, dienogestu un nomegestrolu saturošiem kombinētiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem pieejamie dati nav pietiekami, lai novērtētu, kāds ir risks salīdzinājumā ar citiem kombinētiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem.

Salīdzinājumam, sievietēm, kuras nelieto kombinētos hormonālos kontracepcijas līdzekļus (nelietotājas) un kuras nav grūtnieces, būs aptuveni divi venozas trombembolijas gadījumi gadā no 10 000 sievietēm.

Pierādīts, ka venozas trombembolijas risks vislielākais ir pirmajā gadā pēc hormonālo kontracepcijas līdzekļu lietošanas uzsākšanas, vai, atsākot šo līdzekļu lietošanu pēc vismaz vienu mēnesi ilga pārtraukuma (*Dinger et al., 2007, Sidney et al., 2013*). Pēc sākotnēji palielināta riska pirmajā lietošanas gadā turpmāk risks pazeminās līdz konstantam zemākam līmenim. Venozas trombembolijas risks lielāks ir arī tad, ja pacientei ir raksturīgie riska faktori. Ņemot vērā, ka venozās trombembolijas riska faktori laika gaitā mainās, PRAC norādīja, ka risks periodiski jāpārvērtē.

Zināms, ka, lietojot kombinētos hormonālos kontracepcijas līdzekļus, ir palielināts arī arteriālas trombembolijas (miokarda infarkta, cerebrovaskulāru traucējumu) risks, tomēr nebija pierādījumu, ka starp kombinētiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem būtu atšķirības arteriālās trombembolijas relatīvā riska ziņā.

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos pierādījumus, PRAC atzina, ka ar kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu lietošanu saistītie ieguvumi būtiski pārsniedz nopietno nevēlamo blakusparādību risku lielākajai daļai sieviešu. Nebija pierādījumu par atšķirībām starp šīm zālēm labvēlīgās ietekmes ziņā. Tomēr PRAC ieteica rutīnas veida riska mazināšanas pasākumus, kas ietver zāļu aprakstā iekļautā teksta pastiprināšanu, lai atspoguļotu pašreizējās zināšanas par risku (sastopamības biežums), kā arī sniegtu informāciju par venozās un arteriālās trombembolijas simptomiem un skaidrojumu par situācijām, kad šīs zāles ir kontrindicētas. Īpaši šīs zāles ir kontrindicētas pacientēm ar vairākiem riska faktoriem, pacientēm, kurām pēc apjomīgas operācijas ilgstoši nepieciešama imobilizācija, pacientēm, kuras smēķē, un pacientēm, kurām anamnēzē ir trombembolija vai kurām ir iedzimta nosliece uz trombemboliju. Ieteica nosūtīt vēstuli veselības aprūpes speciālistiem, lai proaktīvi sniegtu informāciju par šīs pārskatīšanas iznākumu un akcentētu trombembolisku traucējumu risku.

Turklāt PRAC noteica, ka ir jāveic pēcreģistrācijas drošuma pētījums, lai labāk raksturotu trombembolisku traucējumu relatīvo risku saistībā ar hlormadinona lietošanu, salīdzinot ar levonorgestrelu saturošām zālēm.

Ieguvumu un riska attiecība

Ņemot vērā visu iepriekš minēto, *PRAC* secināja, ka I pielikumā minēto zāļu ieguvumu un riska attiecība kontracepcijas indikācijai aizvien ir pozitīva, ja zāļu aprakstā tiek iekļauti saskaņotie ierobežojumi, brīdinājumi un citas izmaiņas. Turklāt hlormadinona reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāveic pēcreģistrācijas drošuma pētījums.

Reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā procedūru, kas veikta atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam kombinētiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem;
- *PRAC* pārskatīja visus datus, kas pieejami no klīniskiem pētījumiem, farmakoepidemioloģiskiem pētījumiem, publikācijām literatūrā, pēcreģistrācijas pieredzes, tostarp reģistrācijas apliecības īpašnieku rakstiski un mutiski sniegtās atbildes par kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbīgumu un drošumu, īpaši attiecībā uz trombembolijas risku. *PRAC* apstiprināja zināmo kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu trombembolijas risku un ieteica skaidri norādīt trombembolisko traucējumu simptomus un riska faktoros;
- *PRAC* uzskatīja, ka, ņemot vērā pašlaik pieejamos drošuma datus, kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga, ja zāļu aprakstā tiek iekļauti ierobežojumi, brīdinājumi un veiktas citas izmaiņas. Īpaši šīs zāles ir kontrindicētas pacientēm, kurām ir vairāki riska faktori (lielā ķermeņa masa, smēķēšana, hipertensija, lielāks vecums u. c.), pacientēm, kurām pēc apjomīgas operācijas nepieciešama ilgstoša imobilizācija, un pacientēm, kurām ir venozā tromboze anamnēzē vai iedzimta nosliece uz to. Papildu izmaiņas zāļu aprakstā ļaus labāk informēt veselības aprūpes speciālistus un sievietes par trombembolijas risku;
- *PRAC* uzskata, ka kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu ieguvumi aizvien pārsniedz kontracepcijas indikācijas gadījumā konstatēto risku;
- *PRAC* uzskatīja, ka nepieciešami papildu dati par hlormadinonu saturošiem kombinētiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem un lika veikt pēcreģistrācijas drošuma pētījumu, lai novērtētu trombembolisko traucējumu relatīvo risku saistībā ar šo zāļu lietošanu, salīdzinot ar levonorgestrelu saturošām zālēm.

Līdz ar to *PRAC* secināja, ka I pielikumā minēto zāļu ieguvumu un riska attiecība kontracepcijas indikācijas gadījumā aizvien ir labvēlīga, ja zāļu aprakstā tiek iekļauti apstiprinātie nosacījumi, ierobežojumi, brīdinājumi un citas izmaiņas, kā arī veikti papildu riska mazināšanas pasākumi.

2. Detalizēts skaidrojums par atšķirībām no *PRAC* ieteikuma

Pārskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrita tās vispārējiem zinātniskiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam. Taču *CHMP* uzskatīja, ka zāļu apraksta apakšpunktā par fertilitāti, grūtniecību un barošanu ar krūti ir jāveic grozījumi, lai atspoguļotu palielināto venozas trombembolijas risku pēcdzemdību periodā un nodrošinātu atbilstību zāļu apraksta brīdinājumu apakšpunktam.

Tādēļ zāļu apraksta apakšpunktā par grūtniecību iekļāva šādu teikumu:

„Atsākot [piešķirtais nosaukums] lietošanu, jāņem vērā, ka pēcdzemdību periodā ir palielināts venozas trombembolijas risks (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).”

Uzskatīja, ka citi grozījumi nav nepieciešami.

CHMP atzinums

Pamatojoties uz *PRAC* 2013. gada 10. oktobra ieteikumu, kas sniegts saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k panta 3. punktu, *CHMP* uzskata, ka ir jāveic izmaiņas hlormadinonu, dezogestrelu, dienogestu, drospirenonu, etonogestrelu, gestodēnu un norgestimātu saturošo kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu reģistrācijas apliecībās. Atbilstošajos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktos veiktie grozījumi ir izklāstīti III pielikumā.

Hlormadinonu saturošo kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu reģistrācijas apliecībām ir piemērojami IV pielikumā izklāstītie nosacījumi.