

Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, u spjegazzjoni dettaljata għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-konkluzjonijiet

Is-CHMP ikkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC ta' hawn taht datata l-10 ta' Ottubru 2013 fir-rigward ta' kontraċettivi ormonali kkombinati li fihom chlormadinone, desogestrel, dienogest, drospirenone, etonogestrel, gestodene, norelgestromin, norgestimate jew nomegestrol.

1 – Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika

Prodotti mediċinali li fihom chlormadinone, desogestrel, dienogest, drospirenone, etonogestrel, gestodene, norelgestromin, norgestimate jew nomegestrol huma awtorizzati fl-Unjoni Ewropea bħala kontraċettivi ormonali kkombinati (CHCs). Dawn jiġu kkombinati ma' doġi li jvarjaw ta' ethinylestradiol (EE) jew ma' estradiol (E2).

Fi Frar 2013, l-aġenzija tal-mediċini Franċiża (ANSM) tat bidu għal proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE abbażi tal-fatt li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' dawn il-kontraċettivi ormonali kkombinati kien sar sfavorevoli fl-indikazzjoni attwalment awtorizzata ta' kontraċezzjoni minhabba ż-żieda fir-riskju ta' tromboemboliżmu (TE) u għalhekk kien fl-interess tal-Unjoni li tirreferi l-kwistjoni lill-PRAC. Il-PRAC intalab jaġhti rakkomandazzjoni dwar jekk l-indikazzjoni ta' prodotti mediċinali li fihom chlormadinone, desogestrel, dienogest, drospirenone, etonogestrel, gestodene, norelgestromin, norgestimate jew nomegestrol ikkombinati ma' estrogeni (ethinylestradiol jew estradiol) għandhiex tiġi ristretta u/jew għandhiex tittieħed xi miżura/miżuri regolatorji oħra.

Il-PRAC irreveda d-dejta kollha disponibbli minn studji kliniċi, studji farmakoepidemjoloġiċi, letteratura ppubblikata, esperjenza wara t-tqegħid fis-suq, inkluż it-tweġibiet ippreżentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) bil-miktub u waqt spjegazzjonijiet orali, kif ukoll il-fehmiet ta' laqgħa ta' esperti *ad hoc* dwar l-effikaċja u s-sigurtà tas-CHCs, b'mod partikolari fir-rigward tar-riskju ta' tromboemboliżmu.

Avvenimenti tromboemboliċi huma avvenimenti avversi li normalment isehhu f'vina tar-riġel (trombozi tal-vini fil-fond, DVT). Meta ma ssirx dijanjosi u ma tinbeda l-ebda kura, jew meta s-sintomi ċari tat-trombozi ma jkunux identifikabbli, l-embolu jista' jimxi 'l fuq lejn il-pulmun (emboliżmu pulmonari, PE) jew lejn il-moħħ (emboliżmu ċerebrali, CE). Dijanjosi hażina hija possibbli, peress li TE jippreżenta b'diversi sintomi u huwa avveniment rari f'popolazzjoni ta' nisa żgħażaġh b'saħħithom. B'mod ġenerali, avvenimenti tromboemboliċi venużi (VTE) jistgħu jkunu fatali f'1-2% tal-każijiet. Fatturi magħrufa ta' riskju għal VTE jinkludu storja ta' VTE, tqala, trawma, kirurgija, immobilizzazzjoni (eż. wara kirurgija jew titjiriet fit-tul), obeżità u tipjip (jiġifieri s-sitwazzjonijiet kollha ta' stat pro-trombotiku). Hemm ukoll ċerti difetti trombofiliċi ereditarji li jżidu r-riskju. Għalhekk, fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti, ġie rakkomandat li qabel ma jiġu preskritti prodotti mediċinali CHC, għandha tiġi ċekkjata l-istorja personali u familjari ta' VTE.

Bosta studji vvalutaw ir-riskju ta' VTE u l-komplikazzjonijiet tiegħu (trombozi tal-vini fil-fond, emboliżmu pulmonari) fost l-utenti ta' CHCs differenti. Ir-reviżjoni attwali kkonfermat il-fehim preċedenti li l-livell tar-riskju ta' VTE b'CHCs li fihom doża baxxa ta' ethinylestradiol (ethinylestradiol <50µg) huwa baxx, iżda kienu osservati differenzi fir-riskju ta' VTE bejn hafna mill-prodotti skont it-tip ta' proġestogen li fihom. Abbażi tat-totalità tad-dejta disponibbli, il-PRAC ikkonkluda li r-riskju ta' VTE jvarja bejn il-prodotti - bil-prodotti b'riskju aktar baxx ikunu daww li fihom il-proġestogeni levonorgestrel, norethisterone u norgestimate. Għal xi prodotti (jiġifieri chlormadinone, dienogest, nomegestrol) attwalment ma hemmx biżżejjed dejta biex ir-riskju jiġi stabbilit meta mqabbel mal-prodotti b'riskju aktar baxx. Għal chlormadinone dan se jiġi investigat permezz ta' studju tas-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni, li ġie diskuss aktar 'l isfel. Għal dienogest u nomegestrol hemm studji għaddejjin u r-riżultati se jiġu ppreżentati meta jkunu disponibbli.

Ir-riskju ta' VTE b'CHCs ivarja fost il-prodotti skont it-tip ta' proġestogen li fihom. Wara li vvaluta d-dejta kollha disponibbli, il-PRAC ikkonkluda li:

- L-inċidenza stmata tar-riskju hija l-aktar baxxa bis-CHCs li fihom il-proġestogeni levonorgestrel, norgestimate u norethisterone: huwa stmat li kull sena ikun hemm bejn 5 u 7 każijiet ta' VTE għal kull 10,000 mara li jużaw dawn il-mediċini.
- L-inċidenza stmata tar-riskju hija oġġla bil-proġestogeni etonogestrel u norelgestromin, b'bejn 6 u 12-il każ fis-sena għal kull 10,000 mara.
- L-inċidenza stmata tar-riskju hija wkoll oġġla bil-proġestogeni gestodene, desogestrel, drospirenone, b'bejn 9 u 12-il każ fil-sena għal kull 10,000 mara.
- Għal CHCs li fihom chlormadinone, dienogest u nomegestrol, id-dejta disponibbli mhijiex biżżejjed biex wieħed ikun jaf kif ir-riskju jikkompara mas-CHCs l-oħra.

Biex ikun jista' jsir tqabbil, f'nisa li ma jkunux qed jużaw CHCs (l-ebda utenti) u li mhumiex tqal, ikun hemm madwar 2 każijiet ta' VTE fis-sena għal kull 10,000 mara.

Intwera li r-riskju ta' VTE huwa l-oġġla fl-ewwel sena li mara tibda kontraċettivi ormonali jew meta terġa' tibda wara perjodu ta' mill-inqas xahar li ma tkunx użathom (Dinger *et al.*, 2007, Sidney *et al.*, 2013). Wara riskju inizjalment oġġla matul l-ewwel sena ta' użu, ir-riskju jonqos għal livell kostanti aktar baxx. Ir-riskju ta' VTE huwa wkoll oġġla fil-preżenza ta' fatturi intrinziċi ta' riskju. Meta wieħed iqis li l-fatturi ta' riskju għal VTE jinbidlu maż-żmien il-PRAC innota li r-riskju individwali għandu jiġi evalwat perjodikament.

Huwa magħruf li r-riskju ta' tromboemboliżmu arterjali (ATE) (infart mijokardijaku, incident ċerebrovaskulari) jiżdied ukoll bl-użu ta' CHCs, iżda ma kien hemm l-ebda evidenza ta' differenzi bejn is-CHCs fir-riskju relattiv tagħhom ta' ATE.

Għalhekk, abbażi tal-evidenza disponibbli, il-PRAC irrikonoxxa li f'hafna nisa, il-benefiċċji marbuta mal-użu ta' CHC huma ferm akbar mir-riskju ta' avvenimenti avversi serji. Ma kien hemm ebda evidenza ta' differenzi bejn dawn il-prodotti mediċinali f'termini ta' effetti benefiċċjali. Madankollu, il-PRAC irrakkomanda miżuri ta' rutina għall-minimizzazzjoni tar-riskji, fosthom tiżiħ tat-test tal-informazzjoni dwar il-prodott biex jirrifletti l-għarfien attwali tar-riskji (rata ta' inċidenza) kif ukoll is-sintomi għal VTE u ATE u jiġu kkjarifikati s-sitwazzjonijiet li għalihom dawn il-prodotti huma kontraindikati. B'mod partikolari, dawn il-prodotti mediċinali għandhom jiġu kontraindikati f'pazjenti b'bosta fatturi ta' riskju, f'pazjenti wara kirurġija maġġuri b'immobilizzazzjoni fit-tul, pazjenti li jpejpu u pazjenti bi storja jew bi predispożizzjoni ereditarja ta' tromboemboliżmu. Barra minn hekk, kien irrakkomandat li jkun hemm informazzjoni proattiva li tikkomunika r-riżultat tar-reviżjoni attwali u li tenfasizza r-riskju tal-avvenimenti tromboemboliċi permezz ta' komunikazzjoni diretta lill-professionisti tal-kura tas-saħħa (DHPC).

Barra minn hekk il-PRAC impona studju dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni sabiex jiġi kkaratterizzat aħjar ir-riskju relattiv ta' avvenimenti tromboemboliċi minhabba chlormadinone meta mqabbla mal-prodotti mediċinali li fihom levonorgestrel.

Bilanċ tal-benefiċċju-riskju

Wara li kkunsidrat dan kollu ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju tal-prodotti mediċinali identifikati fl-Anness I fl-indikazzjoni ta' kontraċezzjoni jibqa favorevoli, soġġett għall-inkluzjoni tar-restrizzjonijiet, twissijiet u tibdil ieħor lill-informazzjoni dwar il-prodott miftiehma. Barra minn hekk id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ta' chlormadinone għandhom iwettqu studju dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni.

Raġunijiet għall-varjazzjoni lit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Billi

- II-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali li fihom kontraċettivi ormonali kkombinati.
- II-PRAC irreveđa d-dejta kollha disponibbli minn studji kliniċi, studji farmakoepidemjoloġiċi, letteratura ppubblikata, esperjenza wara t-tqegħid fis-suq, inkluż it-tweġibiet ippreżentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) bil-miktub u waqt spjegazzjonijiet orali, dwar l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodotti mediċinali li fihom kontraċettivi ormonali kkombinati, b'mod partikolari fir-rigward tar-riskju ta' tromboemboliżmu. II-PRAC ikkonferma r-riskju magħruf ta' tromboemboliżmu ta' prodotti mediċinali li fihom kontraċettivi ormonali kkombinati, u rrakkomanda tikkettar ċar tas-sintomi ta' avvenimenti tromboemboliċi, kif ukoll il-fatturi ta' riskju għal avvenimenti tromboemboliċi.
- II-PRAC ikkunsidra li fid-dawl tad-dejta attwalment disponibbli dwar is-sigurtà, il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' kontraċettivi ormonali kkombinati huwa favorevoli, soġġett għar-restrizzjonijiet, twissijiet u tibdil ieħor lill-informazzjoni dwar il-prodott. B'mod partikolari, dawn il-prodotti mediċinali għandhom ikunu kontraindikati f'pazjenti b'bosta fatturi ta' riskju (piż żejjed, tipjip, pressjoni għolja, età akbar, eċċ), f'pazjenti wara kirurġija maġġuri b'immobilizzazzjoni fit-tul u pazjenti bi storja jew bi predispożizzjoni ereditarja ta' trombożi fil-vini. Tibdil ulterjuri fl-informazzjoni dwar il-prodott se jikkontribwixxi biex il-professionisti tal-kura tas-saħħa u n-nisa jiġu infurmati aħjar dwar ir-riskju ta' tromboemboliżmu.
- II-PRAC huwa tal-fehma li l-benefiċċji ta' prodotti mediċinali li fihom kontraċettivi ormonali kkombinati jkomplu jegħlbu r-riskji fl-indikazzjoni ta' kontraċezzjoni.
- II-PRAC ikkunsidra li hemm il-ħtieġa ta' attar tagħrif għall-kontraċettivi ormonali kkombinati li fihom chlormadinone u impona li jsir studju dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS) biex jivvaluta r-riskju relattiv ta' avvenimenti tromboemboliċi minħabba dawn il-prodotti meta mqabbla ma' dawk li fihom levonorgestrel.

II-PRAC, bħala konsegwenza, ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju tal-prodotti mediċinali identifikati fl-Anness I fl-indikazzjoni ta' kontraċezzjoni jibqa' favorevoli, soġġett għall-kundizzjonijiet, restrizzjonijiet, twissijiet, tibdil ieħor lill-informazzjoni dwar il-prodott u miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskju miftiehma.

2 – Spjegazzjoni dettaljata għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Wara li rreveđa r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP qabel mal-konklużjonijiet xjentifiċi ġenerali u r-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni. Madankollu, is-CHMP ikkunsidra li s-sezzjoni dwar il-Fertilità, tqala u treddiġ tal-SmPC għandha tiġi emendata biex tirrifletti r-riskju akbar ta' VTE fil-perjodu ta' wara t-twelid, biex tiġi żgurata konsistenza mas-sezzjoni tat-twissija tal-SmPC.

Għalhekk is-sentenza li ġejja ddaħħlet fis-sezzjoni tal-SmPC dwar it-Tqala:

"Iż-żieda fir-riskju ta' VTE matul il-perjodu ta' wara t-twelid għandha tiġi kkunsidrata meta jerġa' jinbeda [isem ivvintat] (ara sezzjoni 4.2 u 4.4)."

L-ebda emendi ulterjuri ma kienu kkunsidrati meħtieġa.

Opinjoni tas-CHMP

Is-CHMP, wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC datata l-10 ta' Ottubru 2013 skont l-Artikolu 107k(3) tad-Direttiva 2001/83/KE, huwa tal-opinjoni li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal kontraċettivi ormonali kkombinati li fihom chlormadinone, desogestrel, dienogest, drospirenone, etonogestrel, gestodene, norgestimate għandhom jiġu varjati. L-emendi lis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III.

L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal kontraċettivi ormonali kkombinati li fihom chlormadinone huma sogggetti għall-kundizzjonijiet stabbiliti fl-Anness IV.