

## **Aneks II**

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie  
do obrotu oraz szczegółowe wyjaśnienie różnic w stosunku do zalecenia  
PRAC**

## Wnioski naukowe i podstawy do tych wniosków

CHMP rozważył poniższe zalecenie PRAC z dnia 10 października 2013 r. dotyczące dwuskładnikowych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających chlormadynon, dezogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestymat lub nomegestrol.

### 1 — Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Produkty lecznicze zawierające chlormadynon, dezogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestymat lub nomegestrol są dopuszczone do obrotu w Unii Europejskiej jako dwuskładnikowe hormonalne środki antykoncepcyjne (ang. combined hormonal contraceptives, CHC). Środki te zawierają również różne dawki etynyloestradiolu (EE) lub estradiolu (E2).

W lutym 2013 r. francuska agencja ds. leków (ANSM) wszczęła procedurę arbitrażową zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w związku z tym, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania dwuskładnikowych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, obecnie dopuszczonych do stosowania we wskazaniu antykoncepcyjnym, uznano za niekorzystny z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, stąd w interesie Unii leżało skierowanie sprawy do PRAC. Zwrócono się do PRAC o wydanie zalecenia, czy wskazanie do stosowania produktów leczniczych zawierających chlormadynon, dezogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestymat lub nomegestrol w skojarzeniu z estrogenem (etynyloestradiolem lub estradiolem) należy ograniczyć i/lub czy należy podjąć jakiekolwiek inne działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych uzyskanych z badań klinicznych, badań farmakoepidemiologicznych, opublikowanego piśmiennictwa i informacji zebranych po wprowadzeniu produktów do obrotu, w tym odpowiedzi przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne na piśmie i podczas wyjaśnień ustnych, a także opinii zwołanego *ad hoc* posiedzenia grupy ekspertów, na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CHC, szczególnie w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe to zdarzenia niepożądane występujące zwykle w żyłach nóg (zakrzepica żył głębokich). W przypadku braku rozpoznania i nierozpoczęcia leczenia lub w przypadku braku wyraźnych objawów zakrzepicy skrzep może przemieścić się w górę do płuc (zatorowość płucna) lub mózgu (zatorowość mózgowa). Istnieje także możliwość błędnego rozpoznania, gdyż objawy zdarzeń zakrzepowo-zatorowych są rozsiane i rzadko występują w populacji zdrowych młodych kobiet. Ogólnie żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ang. venous thromboembolic events, VTE) mogą być śmiertelne w 1–2% przypadków. Znane czynniki ryzyka związane z VTE obejmują obecność takich zdarzeń w wywiadzie, ciążę, urazy, zabiegi chirurgiczne, unieruchomienie (np. po zabiegach lub w trakcie długich lotów), otyłość oraz palenie (tj. wszystkie sytuacje, w których występuje zwiększona skłonność do tworzenia zakrzepów). Ponadto ryzyko zwiększają pewne wady wrodzone charakteryzujące się trombofilią. W związku z tym w informacji o poszczególnych produktach zawarto zalecenie, aby przed przepisaniem produktu leczniczego zaliczanego do CHC przeprowadzić wywiad indywidualny i rodzinny pacjenta pod kątem występowania VTE.

Przeprowadzono wiele badań oceniających ryzyko wystąpienia VTE i ich powikłań (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) wśród osób stosujących różne CHC. Obecna ponowna ocena potwierdziła wcześniejsze wnioski, że ryzyko wystąpienia VTE u osób stosujących CHC zawierające niską dawkę etynyloestradiolu (<50 µg) jest niewielkie, ale odnotowano, że ryzyko wystąpienia VTE różni się w zależności od produktu i zawartego w nim typu progestagenu. W oparciu o całość dostępnych danych PRAC stwierdził, że ryzyko wystąpienia VTE różni się w zależności od produktu — niższe ryzyko dotyczy produktów zawierających następujące progestageny: lewonorgestrel, noretysteron lub norgestymat.

Dane dotyczące niektórych produktów (tj. chlormadynonu, dienogestu, nomegestrolu) są obecnie niewystarczające do ustalenia ryzyka ich stosowania w porównaniu z produktami o niższym ryzyku. Ryzyko związane ze stosowaniem produktów zawierających chlormadynon będzie przedmiotem omówionego poniżej badania dotyczącego bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu. Obecnie prowadzone są badania nad produktami zawierającymi dienogest i nomegestrol, a wyniki tych badań zostaną przedłożone, gdy tylko będą dostępne.

Ryzyko wystąpienia VTE związane ze stosowaniem CHC różni się w zależności od danego produktu i zawartego w nim typu progestagenu. Po przeprowadzeniu oceny wszystkich dostępnych danych PRAC stwierdził, że:

- szacowane ryzyko jest najniższe dla CHC zawierających progestageny lewonorgestrel, norgestymat i noretysteron: szacuje się, że co roku występuje 5–7 przypadków VTE na 10 000 kobiet stosujących te leki;
- szacowane ryzyko jest wyższe dla progestagenów etonogestrelu oraz norelgestrominu i wynosi 6–12 przypadków rocznie na 10 000 kobiet;
- szacowane ryzyko jest również wyższe dla progestagenów gestodenu, dezogestrelu oraz drospirenonu i wynosi 9–12 przypadków rocznie na 10 000 kobiet;
- dane dotyczące CHC zawierających chlormadynon, dienogest i nomegestrol są niewystarczające do ustalenia ryzyka w porównaniu z innymi CHC.

Dla porównania, u kobiet, które nie stosują CHC (osoby niestosujące) i nie są w ciąży, rocznie występuje około 2 przypadków VTE na 10 000 kobiet.

Wykazano, że ryzyko wystąpienia VTE jest największe w pierwszym roku po rozpoczęciu stosowania przez kobietę hormonalnych środków antykoncepcyjnych lub w przypadku ponownego rozpoczęcia ich przyjmowania po przerwie trwającej co najmniej jeden miesiąc (Dinger i wsp., 2007, Sidney i wsp. 2013). Po początkowym okresie zwiększonego ryzyka (pierwszy rok) zmniejsza się ono do stałego, niższego poziomu. Ryzyko wystąpienia VTE zwiększają również indywidualne czynniki ryzyka. Mając na uwadze, że czynniki ryzyka wystąpienia VTE zmieniają się z upływem czasu, PRAC odnotował, że należy okresowo przeprowadzać ponowną ocenę ryzyka u danej osoby.

Wiadomo, że ryzyko wystąpienia tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE), takich jak zawał serca czy zdarzenia mózgowo-naczyniowe, jest zwiększone w przypadku stosowania CHC, jednak nie uzyskano dowodów na różnice pomiędzy różnymi CHC pod względem ryzyka wystąpienia ATE.

W związku z tym w oparciu o dostępne dane PRAC uznał, że korzyści ze stosowania CHC znacznie przewyższają ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych u większości kobiet. Nie stwierdzono różnic pomiędzy tymi produktami leczniczymi pod względem korzystnego działania. Jednak PRAC zalecił rutynowe środki służące zminimalizowaniu ryzyka, w tym uściślenie treści informacji o produkcie w celu odzwierciedlenia aktualnej wiedzy na temat ryzyka (współczynnik zachorowalności) oraz objawów VTE i ATE, a także objaśnienie, w jakich sytuacjach stosowanie tych produktów jest przeciwwskazane. Te produkty lecznicze powinny być w szczególności przeciwwskazane u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka, pacjentów po poważnym zabiegu chirurgicznym związanym z przedłużonym okresem unieruchomienia, palaczy oraz pacjentów z dziedziczną skłonnością do zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Ponadto zalecono proaktywne informowanie o wynikach niniejszej oceny oraz podkreślenie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych poprzez rozesłanie pisma do personelu medycznego.

Dodatkowo PRAC nakazał przeprowadzenie badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu leku do obrotu w celu lepszego opisanego względnego ryzyka wystąpienia zdarzeń

zakrzepowo-zatorowych w związku ze stosowaniem chlormadynonu w porównaniu z produktami leczniczymi zawierającymi lewonorgestrel.

### **Stosunek korzyści do ryzyka**

Po rozważeniu powyższego PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych określonych w aneksie I we wskazaniu antykoncepcyjnym pozostaje korzystny pod warunkiem uwzględnienia ustalonych ograniczeń, ostrzeżeń i innych zmian w informacji o produkcie. Dodatkowo w odniesieniu do chlormadynonu zobowiązano podmioty odpowiedzialne do przeprowadzenia badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu leku do obrotu.

### **Podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających dwuskładnikowe hormonalne środki antykoncepcyjne;
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych uzyskanych z badań klinicznych, badań farmakoepidemiologicznych, opublikowanego piśmiennictwa i informacji zebranych po wprowadzeniu produktów do obrotu, w tym odpowiedzi przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne na piśmie i podczas wyjaśnień ustnych, na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających dwuskładnikowe hormonalne środki antykoncepcyjne, szczególnie w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. PRAC potwierdził istnienie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających dwuskładnikowe hormonalne środki antykoncepcyjne i zalecił jasne określenie objawów zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, a także związanych z nimi czynników ryzyka;
- PRAC uznał, że na podstawie obecnie dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosunek korzyści do ryzyka stosowania dwuskładnikowych hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest korzystny pod warunkiem uwzględnienia ustalonych ograniczeń, ostrzeżeń i innych zmian w informacji o produkcie. Te produkty lecznicze powinny być w szczególności przeciwwskazane u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka (nadwaga, palenie tytoniu, nadciśnienie, zaawansowany wiek itp.), pacjentów po poważnym zabiegu chirurgicznym związanym z przedłużonym okresem unieruchomienia oraz pacjentów z dziedziczną skłonnością do zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Dalsze zmiany w informacji o produkcie przyczynią się do większej świadomości ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u personelu medycznego i pacjentek;
- PRAC przyjął stanowisko, że korzyści ze stosowania produktów leczniczych zawierających dwuskładnikowe hormonalne środki antykoncepcyjne we wskazaniu antykoncepcyjnym w dalszym ciągu przewyższają ryzyko;
- PRAC uznał, że należy zgromadzić więcej danych dotyczących stosowania dwuskładnikowych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających chlormadynon i nakazał przeprowadzenie badania bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu leku do obrotu (PASS) w celu oceny względnego ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w związku ze stosowaniem tych produktów w porównaniu z produktami leczniczymi zawierającymi lewonorgestrel,

po rozważeniu powyższego, PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych określonych w aneksie I we wskazaniu antykoncepcyjnym pozostaje korzystny pod

warunkiem uwzględnienia ustalonych warunków, ograniczeń, ostrzeżeń i innych zmian w informacji o produkcie oraz dodatkowych działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

## **2 — Szczegółowe wyjaśnienie różnic w stosunku do zalecenia PRAC**

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgodził się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia. CHMP uznał jednak, że należy wprowadzić zmiany do punktu ChPL dotyczącego wpływu na płodność, ciążę i laktację, aby odzwierciedlić zwiększone ryzyko wystąpienia VTE w okresie poporodowym i zapewnić zgodność z punktem ChPL zawierającym ostrzeżenia.

W związku z tym w punkcie ChPL dotyczącym wpływu na ciążę umieszczono następujące zdanie:

„Należy uwzględnić ryzyko wystąpienia VTE w okresie poporodowym przy ponownym rozpoczęciu przyjmowania leku [nazwa własna] (patrz punkt 4.2 i 4.4)”.

Uznano, że nie ma konieczności wprowadzenia dalszych zmian.

### **Opinia CHMP**

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 10 października 2013 r. zgodnie z art. 107k ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE CHMP uznał, że treść pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla dwuskładnikowych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających chlormadynon, dezogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden i norgestymat powinna zostać zmieniona. Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta przedstawiono w aneksie III.

Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla dwuskładnikowych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających chlormadynon podlegają warunkom przedstawionym w aneksie IV.