

Anexa II

**Concluzii științifice și motivele modificării condițiilor autorizațiilor de
introducere pe piață și explicația detaliată pentru diferențele față de
recomandarea PRAC**

Concluzii științifice și motivele concluziilor

CHMP a analizat recomandarea PRAC din 10 octombrie 2013, prezentată mai jos, cu privire la contraceptivele hormonale combinate care conțin clormadinonă, desogestrel, dienogest, drospirenonă, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimat sau nomegestrol.

1 – Rezumat general al evaluării științifice

Medicamentele care conțin clormadinonă, desogestrel, dienogest, drospirenonă, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimat sau nomegestrol sunt autorizate în Uniunea Europeană ca CHC (contraceptive hormonale combinate). Acestea sunt combinate cu diferite doze de etinilestradiol (EE) sau cu estradiol (E2).

În februarie 2013, autoritatea franceză de reglementare în domeniul medicamentelor (ANSM) a inițiat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE în baza faptului că raportul beneficiu-risc al acestor contraceptive hormonale combinate a devenit nefavorabil în indicația contraceptivă autorizată în prezent, din cauza riscului crescut de apariție a tromboemboliei (TE) și, prin urmare, era în interesul Uniunii să sesizeze PRAC cu privire la această chestiune. S-a solicitat PRAC să emită o recomandare privind necesitatea restricționării și/sau a oricărei (oricăror) alte măsuri de reglementare care ar trebui luată (luate) în privința indicației medicamentelor care conțin clormadinonă, desogestrel, dienogest, drospirenonă, etonogestrel, gestodene, norelgestromin, norgestimat sau nomegestrol în asociere cu un estrogen (etinilestradiol sau estradiol).

PRAC a evaluat toate datele disponibile obținute din studiile clinice, studiile farmacoepidemiologice, literatura de specialitate publicată, experiența dobândită ulterior introducerii pe piață, inclusiv răspunsurile prezentate de deținătorii autorizațiilor de introducere pe piață, în scris și în cursul explicațiilor verbale, precum și opiniile unei reuniuni *ad hoc* a experților privind eficacitatea și siguranța CHC, în special în legătură cu riscul de apariție a tromboemboliei.

Evenimentele tromboembolice sunt evenimente adverse care apar, de obicei, într-o venă a piciorului (tromboză venoasă profundă, TVP). Atunci când diagnosticul nu este stabilit și nu este inițiat niciun tratament sau atunci când tromboza nu se manifestă prin niciun simptom evident, cheagul de sânge poate avansa spre plămâni (embolie pulmonară, EP) sau spre creier (embolie cerebrală, EC). Diagnosticarea greșită este posibilă, deoarece TE prezintă simptome difuze și este un eveniment rar la populația de femei tinere și sănătoase. În general, evenimentele tromboembolice venoase (TEV) pot fi letale în 1-2 % din cazuri. Factorii de risc cunoscuți pentru TEV cuprind antecedentele de TEV, sarcina, traumele, intervențiile chirurgicale, imobilizarea (de exemplu, în urma unei intervenții chirurgicale sau a zborurilor de lungă durată), obezitatea și fumatul (adică în toate situațiile unei afecțiuni cu efecte protrombotice). De asemenea, există anumite defecte trombofilice ereditare care cresc acest risc. Prin urmare, în informațiile privind produsul aferente acestor medicamente, se recomandă verificarea antecedentelor personale și familiale de TEV înainte de a prescrie medicamente combinate CHC.

Mai multe studii au evaluat riscul de apariție a TEV și complicațiile asociate acestuia (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară) la utilizatoarele diferitelor tipuri de CHC. Evaluarea de față a confirmat ceea ce se înțelesese anterior, și anume faptul că nivelul riscului de apariție a TEV asociat cu CHC care conțin o doză mică de etinilestradiol (etinilestradiol < 50 µg) este redus, însă au fost observate diferențe în riscul de apariție a TEV între cele mai multe produse, în funcție de tipul de progestogen pe care acestea îl conțin. Pe baza tuturor datelor disponibile, PRAC a concluzionat că riscul de apariție a TEV diferă între produse – produsele care prezintă riscul cel mai scăzut fiind cele care conțin progestogenii levonorgestrel, noretisteron și norgestimat. Pentru anumite produse (de exemplu, clormadinonă, dienogest, nomegestrol) în prezent există date insuficiente pentru a stabili riscul prin comparație cu produsele cu risc scăzut. Pentru clormadinonă, acesta va fi investigat prin intermediul

unui studiu de siguranță în perioada postautorizare, care este discutat în detaliu mai jos. Pentru dienogest și nomegestrol există studii în curs de derulare, iar rezultatele vor fi prezentate când vor deveni disponibile.

Riscul de apariție a TEV asociat cu CHC diferă între produse în funcție de tipul de progestogen conținut de acestea. După ce a evaluat toate datele disponibile, PRAC a concluzionat că:

- incidența estimată a riscului este cea mai scăzută în cazul CHC care conțin progestogenii levonorgestrel, norgestimat și noretisteron: se estimează că în fiecare an vor exista între 5 și 7 cazuri de TEV la 10 000 de femei care utilizează aceste medicamente;
- incidența estimată a riscului este mai ridicată în asociere cu progestogenii etonogestrel și norelgestromin, respectiv între 6 și 12 cazuri pe an la 10 000 de femei,
- de asemenea, incidența estimată a riscului este mai ridicată în asociere cu gestoden, desogestrel, drospirenonă, respectiv între 9 și 12 cazuri pe an la 10 000 de femei;
- pentru CHC care conțin clormadinonă, dienogest și nomegestrol, datele disponibile sunt insuficiente pentru a estima modul în care se poate compara riscul cu cel asociat celorlalte CHC.

Pentru comparație, la femeile care nu utilizează CHC și care nu sunt gravide, vor exista aproximativ 2 cazuri de TEV în fiecare an la 10 000 de femei.

S-a dovedit că riscul de apariție a TEV este maxim în primul an de la inițierea utilizării de către femeie a contraceptivelor hormonale sau atunci când aceasta reia utilizarea după o perioadă de întrerupere de cel puțin o lună (Dinger *et al.*, 2007, Sidney *et al.*, 2013). După un risc inițial mai ridicat în cursul primului an de utilizare, acesta scade la un nivel mai redus care se menține constant. De asemenea, riscul de apariție a TEV este mai ridicat în prezența factorilor de risc intrinseci. Având în vedere că factorii de risc pentru apariția TEV se modifică în timp, PRAC a remarcat că riscul la care este expusă o persoană trebuie reevaluat periodic.

Se știe că riscul de apariție a tromboemboliei arteriale (infarct miocardic, accident cerebrovascular) este, de asemenea, ridicat în asociere cu utilizarea CHC; totuși, nu au existat dovezi privind diferențe între tipurile de CHC din punct de vedere al riscului relativ de apariție a tromboemboliei arteriale asociat acestora.

Prin urmare, pe baza dovezilor disponibile, PRAC a recunoscut că, la majoritatea femeilor, beneficiile asociate utilizării CHC sunt mai mari decât riscul de evenimente adverse grave. Nu au existat dovezi privind diferențe între aceste medicamente din punct de vedere al efectelor benefice. Cu toate acestea, PRAC a recomandat măsuri de rutină de reducere la minimum a riscurilor, inclusiv o reformulare mai fermă a informațiilor referitoare la produs pentru a reflecta cunoștințele actuale privind riscurile (rata de incidență), precum și simptomele TEV și ale tromboemboliei arteriale și clarificarea cazurilor în care aceste produse sunt contraindicate. Aceste medicamente trebuie contraindicate, în special, la pacientele cu factori de risc multipli, la pacientele imobilizate pe perioade îndelungate în urma unei intervenții chirurgicale majore, la pacientele care fumează și la pacientele cu antecedente sau cu predispoziție ereditară la tromboembolie. De asemenea, a fost recomandată comunicarea proactivă pentru a informa cu privire la rezultatul prezentei evaluări și pentru a evidenția riscul de evenimente tromboembolice prin intermediul unei comunicări adresate profesioniștilor din domeniul sănătății (DHPC).

În plus, PRAC a impus realizarea unui studiu de siguranță în perioada postautorizare pentru a caracteriza mai bine riscul relativ de apariție a evenimentelor tromboembolice datorat clormadinonei în comparație cu medicamentele care conțin levonorgestrel.

Raportul beneficiu-risc

După ce a analizat toate cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele identificate în anexa I pentru indicația contracepție se menține favorabil, sub rezerva includerii restricțiilor, a avertismentelor și a celorlalte modificări ale informațiilor referitoare la produs convenite. În plus, deținătorii autorizațiilor de introducere pe piață pentru clormadinonă trebuie să efectueze un studiu de siguranță în perioada postautorizare.

Motive pentru modificarea condițiilor pentru autorizațiile de introducere pe piață

Întrucât

- PRAC a analizat procedura inițiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin contraceptive hormonale combinate.
- PRAC a evaluat toate datele disponibile obținute din studiile clinice, studiile farmacoepidemiologice, literatura de specialitate publicată, experiența dobândită ulterior introducerii pe piață, inclusiv răspunsurile prezentate de deținătorii autorizațiilor de introducere pe piață, în scris și în cursul explicațiilor verbale, cu privire la eficacitatea medicamentelor care conțin contraceptive hormonale combinate, în special cu privire la riscul de apariție a tromboemboliei. PRAC a confirmat riscul cunoscut de apariție a tromboemboliei asociat cu medicamentele care conțin contraceptive hormonale combinate și a recomandat etichetarea cu claritate a simptomelor evenimentelor tromboembolice, precum și a factorilor de risc pentru evenimente tromboembolice.
- Ținând cont de datele de siguranță disponibile în prezent, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc pentru contraceptivele hormonale combinate este favorabil sub rezerva restricțiilor, avertismentelor și a celorlalte modificări ale informațiilor referitoare la produs. Aceste medicamente sunt contraindicate, în special, la paciențele cu factori de risc multipli (supraponderale, fumătoare, hipertensive, vârstă înaintată etc.), la paciențele imobilizate pe perioade îndelungate în urma unei intervenții chirurgicale majore și la paciențele cu antecedente sau cu predispoziție ereditară la tromboză venoasă. Modificările suplimentare ale informațiilor referitoare la produs vor contribui la o mai bună informare a personalului medical și a femeilor cu privire la riscul de apariție a tromboemboliei.
- În opinia PRAC, beneficiile medicamentelor care conțin contraceptive hormonale combinate continuă să depășească riscurile asociate în indicația de contracepție.
- PRAC a considerat că sunt necesare date suplimentare pentru contraceptivele hormonale combinate care conțin clormadinonă și a impus realizarea unui studiu de siguranță în perioada postautorizare pentru a evalua riscul relativ de apariție a evenimentelor tromboembolice datorat acestor produse în comparație cu cele care conțin levonorgestrel,

În consecință, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele identificate în anexa I pentru indicația contracepție se menține favorabil, sub rezerva condițiilor, restricțiilor, avertismentelor și a celorlalte modificări la informațiile referitoare la produs și a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor convenite.

2 – Explicație detaliată pentru diferențele față de recomandarea PRAC

După ce a analizat recomandarea PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile științifice generale și cu motivele recomandării. Totuși, CHMP a considerat că punctul privind fertilitatea, sarcina și alăptarea din RCP trebuie modificat pentru a reflecta riscul crescut de apariție a TEV în perioada *post-partum*, în scopul asigurării concordanței cu punctul „Atenționări” din RCP.

Prin urmare, a fost introdusă următoare propoziție la punctul „Sarcina” din RCP:

„Trebuie avut în vedere riscul crescut de apariție a TEV în perioada *post-partum* la reluarea utilizării [denumire inventată] (vezi pct. 4.2 și 4.4).”

Nu au fost considerate necesare alte modificări.

Avizul CHMP

După analiza recomandărilor PRAC din data de 10 octombrie 2013, în temeiul articolului 107k alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, CHMP consideră că autorizațiile de introducere pe piață pentru contraceptivele hormonale combinate care conțin clormadinonă, desogestrel, dienogest, drospirenonă, etonogestrel, gestoden, norgestimat trebuie modificate. Modificările punctelor relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect sunt stabilite în anexa III.

Autorizațiile de introducere pe piață pentru contraceptivele hormonale combinate care conțin clormadinonă fac obiectul condițiilor stabilite în anexa IV.