

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh
a podrobné vysvetlenie rozdielov v odporúčaní výboru PRAC**

Vedecké závery a odôvodnenie záverov

Výbor CHMP vzal do úvahy ďalej uvedené odporúčanie výboru PRAC z 10. októbra 2013 v súvislosti s kombinovanou hormonálnou antikoncepciou obsahujúcou chlormadinón, dezogestrel, dienogest, drospirenón, etonogestrel, gestodén, norelgestromín, norgestimát alebo nomegestrol.

1 – Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Lieky obsahujúce chlormadinón, dezogestrel, dienogest, drospirenón, etonogestrel, gestodén, norelgestromín, norgestimát alebo nomegestrol sú v Európskej únii schválené ako kombinovaná hormonálna antikoncepcia. Tieto lieky sú kombinované s rôznymi dávkami etinylestradiolu (EE) alebo s estradiolom (E2).

Agentúra pre lieky vo Francúzsku (ANSM) vo februári 2013 iniciovala postup pri predložení podnetu podľa článku 31 smernice 2001/83/ES na základe toho, že pomer prínosu a rizika pre túto kombinovanú hormonálnu antikoncepciu sa stal nepriaznivým v aktuálne schválenej indikácii antikoncepcia v dôsledku zvýšeného rizika tromboembólie, a preto bolo v záujme Únie predložiť túto záležitosť výboru PRAC. Výbor PRAC bol požiadaný, aby vydal odporúčanie, či sa má obmedziť indikácia pre lieky obsahujúce chlormadinón, dezogestrel, dienogest, drospirenón, etonogestrel, gestodén, norelgestromín, norgestimát alebo nomegestrol v kombinácii s estrogénom (etinylestradiolom alebo estradiolom) a/alebo či sa má urobiť nejaké iné regulačné opatrenie (opatrenia).

Výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje z klinických štúdií, farmakoepidemiologických štúdií, publikovanej literatúry, zo skúsenosti po uvedení na trh vrátane odpovedí, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh písomne a v rámci ústnych vysvetlení, ako aj stanoviská zo zasadnutia expertov *ad hoc* k účinnosti a bezpečnosti kombinovanej hormonálnej antikoncepcie, najmä v súvislosti s rizikom tromboembólie.

Tromboembolické udalosti sú nežiaduce udalosti, ktoré sa zvyčajne vyskytujú v žile na nohe (hlbková žilová trombóza, HŽT). Keď diagnóza nie je stanovená a liečba sa nezačne alebo keď zjavné príznaky trombózy nie sú identifikovateľné, krvná zrazenina môže prejsť do pľúc (pľúcna embólia, PE) alebo do mozgu (cerebrálna embólia, CE). Je možné, že diagnóza nebola stanovená správne, keďže tromboembólia sa prejavuje difúznymi príznakmi a v skupine zdravých mladých žien je zriedkavou udalosťou. Žilové tromboembolické udalosti by mohli byť smrteľné v 1-2 % prípadov. Známe rizikové faktory pre žilové tromboembolické udalosti zahŕňajú anamnézu žilových tromboembolických udalostí, graviditu, traumy, operáciu, imobilizáciu (napr. po operácii alebo po dlhých letoch), obezitu a fajčenie (t. j. všetky situácie protrombotického stavu). Toto riziko zvyšujú tiež určité dedičné trombofilické poruchy. V informáciách o výrobku pre tieto lieky sa preto odporúča uviesť potrebu overenia osobnej a rodinnej anamnézy žilových tromboembolických udalostí pred predpísaním liekov obsahujúcich kombinovanú hormonálnu antikoncepciu.

V mnohých štúdiách sa hodnotilo riziko žilových tromboembolických udalostí a ich komplikácie (hlbková žilová trombóza, pľúcna embólia) u používateľiek rôznej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie. Súčasným prieskumom sa potvrdil predchádzajúci názor, že riziko žilových tromboembolických udalostí pri použití kombinovanej hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej nízku dávku etinylestradiolu (hladina etinylestradiolu <50 µg) je nízke, medzi mnohými liekmi sa však pozorovali rozdiely v riziku žilových tromboembolických udalostí v závislosti od typu progestogénu, ktorý obsahujú. Na základe celkových dostupných údajov výbor PRAC dospel k záveru, že riziko žilových tromboembolických udalostí je pri používaní jednotlivých liekov rôzne, pričom lieky s nižším rizikom obsahujú progestogény levonorgestrel, noretisterón a norgestimát. Pre niektoré lieky (t. j. chlormadinón, dienogest, nomegestrol) v súčasnosti nie sú k dispozícii dostatočné údaje na stanovenie rizika v porovnaní s liekmi s nižším rizikom. Chlormadinón sa bude skúmať v štúdiu bezpečnosti po uvedení na trh, o ktorej

sa bude diskutovať ďalej. Štúdie s dienogestom a nomegestrolom pokračujú a výsledky budú predložené, keď budú k dispozícii.

Riziko žilových tromboembolických udalostí pri používaní kombinovanej hormonálnej antikoncepcie je u jednotlivých liekov rôzne a závisí od typu progestogénu, ktorý obsahujú. Po vyhodnotení všetkých dostupných údajov výbor PRAC dospel k záveru, že:

- riziko odhadnutého výskytu je najnižšie pri použití kombinovanej hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej progestogény levonorgestrel, norgestimát a noretisterón: odhaduje sa, že každý rok sa vyskytne 5 až 7 prípadov žilových tromboembolických udalostí na 10 000 žien, ktoré používajú tieto lieky,
- riziko odhadnutého výskytu je vyššie pri použití progestogénov etonogestrel a norelgestromín, pričom sa každý rok vyskytne 6 až 12 prípadov na 10 000 žien,
- riziko odhadnutého výskytu je vyššie aj pri použití progestogénov gestodén, dezogestrel a drospirenón, pričom sa každý rok vyskytne 9 až 12 prípadov na 10 000 žien,
- pre kombinovanú hormonálnu antikoncepciu obsahujúcu chlormadinón, dienogest a nomegestrol nie sú k dispozícii dostatočné údaje na zistenie rizika v porovnaní s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou.

Na porovnanie: u žien, ktoré nepoužívajú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu (nepoužívateľky) a ktoré nie sú gravidné, každý rok sa vyskytnú asi 2 prípady žilových tromboembolických udalostí na 10 000 žien.

Preukázalo sa, že riziko žilových tromboembolických udalostí je najvyššie počas prvého roka, keď žena začne užívať hormonálnu antikoncepciu alebo keď hormonálnu antikoncepciu znova začne užívať po prestávke trvajúcej najmenej jeden mesiac (Dinger *a kol.*, 2007, Sidney *a kol.*, 2013). Riziko počas prvého roka používania bolo vyššie a potom sa znížilo na stabilne nižšiu úroveň. Riziko žilových tromboembolických udalostí zvyšujú aj vrodené rizikové faktory. Vzhľadom na to, že rizikové faktory pre žilové tromboembolické udalosti sa v priebehu času menia, výbor PRAC poznamenal, že individuálne riziko sa má pravidelne prehodnocovať.

Je známe, že riziko arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu, cerebrovaskulárna príhoda) je tiež zvýšené pri používaní kombinovanej hormonálnej antikoncepcie, nie je však k dispozícii žiadny dôkaz pre rozdiely v relatívnom riziku arteriálnej tromboembólie medzi jednotlivými typmi kombinovanej hormonálnej antikoncepcie.

Na základe dostupných údajov výbor PRAC preto uznal, že prínosy používania kombinovanej hormonálnej antikoncepcie vysoko prevyšujú riziko závažných nežiaducich udalostí u väčšiny žien. Nie sú k dispozícii žiadne dôkazy pre rozdiely medzi týmito liekmi, pokiaľ ide o prínosy. Výbor PRAC však odporučil bežné opatrenia na minimalizovanie rizík vrátane zdôrazneného znenia v informáciách o výrobku, ktoré má odzrkadľovať aktuálne poznatky o rizikách (miere výskytu) a má tiež uvádzať príznaky žilových tromboembolických udalostí a arteriálnej tromboembólie a vysvetľovať situácie, v ktorých sú tieto lieky kontraindikované. Tieto lieky majú byť kontraindikované u pacientov s viacerými rizikovými faktormi, u dlhodobo imobilizovaných pacientov po rozsiahlej operácii, u pacientov, ktorí fajčia a u pacientov s anamnézou alebo dedičnou predispozíciou tromboembólie. Odporučilo sa tiež zaslať proaktívne informácie o výsledku aktuálneho prieskumu a zdôrazniť riziko tromboembolických udalostí prostredníctvom priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom (DHPC).

Výbor PRAC tiež odporučil, aby sa po uvedení na trh uskutočnila štúdia bezpečnosti na lepšie pochopenie relatívneho rizika tromboembolických udalostí zapríčinených chlormadinónom v porovnaní s liekmi obsahujúcimi levonorgestrel.

Pomer prínosu a rizika

Vzhľadom na všetky uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky uvedené v prílohe I v indikácii antikoncepcia je naďalej priaznivý s podmienkou uvedenia schválených obmedzení, upozornení a ďalších zmien v informáciách o výrobku. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh pre chlormadinón majú tiež uskutočniť štúdiu bezpečnosti po uvedení na trh.

Odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Keďže

- výbor PRAC vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce kombinovanú hormonálnu antikoncepciu,
- výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje z klinických štúdií, farmakoepidemiologických štúdií, publikovanej literatúry, zo skúsenosti po uvedení na trh vrátane odpovedí týkajúcich sa účinnosti a bezpečnosti liekov obsahujúcich kombinovanú hormonálnu antikoncepciu, najmä v súvislosti s rizikom tromboembólie, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh písomne a v rámci ústnych vysvetlení. Výbor PRAC potvrdil známe riziko tromboembólie zapríčinené liekmi obsahujúcimi kombinovanú hormonálnu antikoncepciu a odporučil jasný opis príznakov tromboembolických udalostí, ako aj rizikových faktorov pre tromboembolické udalosti,
- výbor PRAC usúdil, že vzhľadom na bezpečnostné údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, pomer prínosu a rizika pre kombinovanú hormonálnu antikoncepciu je priaznivý s podmienkou uvedenia obmedzení, upozornení a ďalších zmien v informáciách o výrobku. Tieto lieky majú byť kontraindikované u pacientov s viacerými rizikovými faktormi (nadmerná hmotnosť, fajčenie, hypertenzia, vyšší vek atď.), u dlhodobo imobilizovaných pacientov po rozsiahlej operácii a u pacientov s anamnézou alebo dedičnou predispozíciou žilovej trombózy. Ďalšie zmeny v informáciách o výrobku prispievajú k lepšej informovanosti zdravotníckych pracovníkov a žien s rizikom tromboembólie,
- výbor PRAC dospel k názoru, že prínosy liekov obsahujúcich kombinovanú hormonálnu antikoncepciu naďalej prevyšujú riziká v indikácii antikoncepcia,
- výbor PRAC usúdil, že sú potrebné ďalšie údaje o kombinovanej hormonálnej antikoncepcii obsahujúcej chlormadinón a odporučil uskutočniť štúdiu bezpečnosti po uvedení na trh (PASS) na vyhodnotenie relatívneho rizika tromboembolických udalostí zapríčinených týmito liekmi v porovnaní s liekmi obsahujúcimi levonorgestrel.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky uvedené v prílohe I v indikácii antikoncepcia je naďalej priaznivý s podmienkou uvedenia schválených podmienok, obmedzení, upozornení, ďalších zmien v informáciách o výrobku a ďalších opatrení na minimalizovanie rizík.

2 – Podrobné vysvetlenie rozdielov v odporúčaní výboru PRAC

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasil s celkovými vedeckými závermi a odôvodnením odporúčania. Výbor CHMP však usúdil, že časť Fertilita, gravidita a laktácia v súhrne charakteristických vlastností lieku sa má zmeniť a doplniť tak, aby odzrkadľovala zvýšené riziko žilových tromboembolických udalostí v období po pôrode, aby sa zabezpečila zhoda s časťou obsahujúcou upozornenie v súhrne charakteristických vlastností lieku.

V súhrne charakteristických vlastností lieku v časti Gravidita bola preto vložená táto veta:

„Pri opätovnom začatí liečby liekom [vymyslený názov] sa má vziať do úvahy zvýšené riziko žilových tromboembolických udalostí v období po pôrode (pozri časť 4.2 a 4.4).“

Žiadne ďalšie zmeny sa nepovažovali za potrebné.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP vzal do úvahy odporúčanie výboru PRAC z 10. októbra 2013 podľa článku 107 písm. k ods. 3 smernice 2001/83/ES a dospel k názoru, že sa majú zmeniť povolenia na uvedenie na trh pre kombinovanú hormonálnu antikoncepciu obsahujúcu chlormadinón, dezogestrel, dienogest, drospirenón, etonogestrel, gestodén a norgestimát. Zmeny príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III.

Povolenia na uvedenie na trh pre kombinovanú hormonálnu antikoncepciu obsahujúcu chlormadinón podliehajú podmienkam uvedeným v prílohe IV.