

Priloga II

***Znanstveni zaključki in podlaga za pozitivno mnenje, ki jih je predstavila
Evropska agencija za zdravila***

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Yvidually in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Trenutna vloga zadeva zdravilo Yvidually in povezana imena, indicirano za peroralno kontracepcijo. Podaljšani režim odmerjanja zdravila Yvidually je bil zasnovan na osnovi kombiniranega peroralnega kontracepcijskega sredstva Yaz 24+4, ki je že v prometu, in sicer za ženske, ki želijo odložiti odtegnitveno krvavitev s podaljšanjem cikla jemanja do 120 dni. Vsaka filmsko obložena tableta Yvidually vsebuje 3 mg drospirenona (DRSP) + 20 mikrogramov etinilestradiola (EE). Zdravilo Yvidually se bo tržilo z inovativnim razdelilnikom za tablete, ki ima funkcijo opomnika. Sestava zdravila Yvidually je identična sestavi odobrenega kombiniranega peroralnega kontracepcijskega sredstva Yaz 24+4.

Ta vloga je bila predložena v skladu s členom 8(3) Direktive 2001/83/ES (samostojna vloga) in ocenjena v okviru decentraliziranega postopka, pri čemer je Nizozemska bila referenčna država članica (NL/H/2041/001/DC). Ker med zasedanjem usklajevalne skupine za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek (zdravila za uporabo v humani medicini) ni bilo doseženo soglasje, je bil postopek v skladu s členom 29(4) napoten odboru CHMP v presojo.

Kontracepcijska učinkovitost režima odmerjanja

Priporočila za odmerjanje

V predlaganem režimu je dovoljeno obdobje brez jemanja tablet kadar koli med 25. in 120. dnem cikla zdravljenja, kar pomeni, da se vsak 4-dnevni premor lahko začne samo, če so se pred tem tablete neprekinjeno jemale 24 dni. Po vsakem 4-dnevnem premoru brez jemanja tablet se začne novo obdobje obveznega jemanja, ki traja najmanj 24 dni.

Priporočilo za odmerjanje obsega dve fazi:

1. Obvezna faza (od 1. do 24. dneva):

Ko se začne jemanje zdravila Yvidually, je treba tablete jemati neprekinjeno najmanj 24 dni.

2. Prilagodljiva faza (od 25. do 120. dneva):

Med 25. in 120. dnem se lahko tablete jemljejo neprekinjeno največ 120 dni. V tem obdobju se lahko ženska odloči za 4-dnevno obdobje brez jemanja tablet ali ne. To pomeni, da so na voljo tri možnosti:

- Med 25. in 120. dnem se lahko ženska odloči, da bo jemala tablete neprekinjeno največ 120 dni. Pri tem ne načrtuje odtegnitvene krvavitve oziroma obdobja brez jemanja tablet.

ali:

- V primeru treh zaporednih dni krvavitve se lahko ženska med 25. in 120. dnem odloči za 4-dnevno obdobje brez jemanja tablet (za sprožitev odtegnitvene krvavitve).

ali:

- Med 25. in 120. dnem se lahko ženska odloči za 4-dnevno obdobje brez jemanja tablet (kar pomeni, da načrtuje odtegnitveno krvavitev), ko ji najbolj ustreza ne glede na krvavitve.

Splošna pravila odmerjanja:

- Vsako 4-dnevno obdobje brez jemanja tablet se sme začeti samo, če je bilo jemanje neprekinjeno 24 dni, tj. po končani obvezni fazi.
- Po vsakem 4-dnevnem premoru brez jemanja tablet se začne novo obdobje obveznega jemanja, kar pomeni, da se morajo tablete jemati najmanj 24 dni pred načrtovanjem naslednjega premora.

Klinične študije

Med letoma 2005 in 2009 sta bili opravljeni dve študiji III. faze (študija A40196 v Evropi in Kanadi ter študija A48294 v ZDA). Obe sta bili z vidika presoje učinkovitosti in varnosti zdravila Yvidually predloženi kot ključni študiji.

V teh študijah so ocenjevali učinkovitost kontracepcije, tj. število nenačrtovanih zanositev, Pearlov indeks (izračunan kot stopnja zanositev v populaciji, deljena s 100 leti izpostavitve uporabnic) in kumulativno stopnjo zanositev v krakih YAZ Flex MB ter vzorce krvavitev in parametre nadzora cikla v vseh krakih zdravljenja obeh študij.

Dodatna, tretja študija (A47505) je bila opravljena pri ženskah z zmerno do hudo primarno dismenorejo. Študija je predložena kot podporno klinično preskušanje v zvezi s podatki o vzorcu krvavitev med uporabo v podaljšanem režimu odmerjanja.

V obeh ključnih kliničnih študijah III. faze s tremi kraki (študija A47505 ni bila ocenjevana, saj je bila skupina YAZ Flex_{MB} v tej študiji namesto kontracepcijske učinkovitosti namenjena zdravljenju dismenoreje) so bili preučeni naslednji režimi odmerjanja:

- **režim Yaz s prilagodljivim upravljanjem krvavitev (Yaz Flex_{MB}):** vsak cikel obsega 120 dni načrtovanega zdravljenja in nato 4-dnevni premor brez jemanja tablet, ki sproži odtegnitveno krvavitev. Če se med ciklom zdravljenja pojavijo krvavitve oziroma madeži, ki trajajo tri zaporedne dni, se priporoča 4-dnevno obdobje brez jemanja tablet (t. i. „upravljanje krvavitve“ = UK). Ta krak zdravljenja je bil vključen v EU/kanadsko študijo ter ameriško študijo in se šteje za reprezentativnega za kontracepcijsko učinkovitost zdravila Yvidually ter za primerjavo vzorca krvavitev z vzorcem krvavitev pri režimu YAZ 24+4 in drugih režimih odmerjanja;
- **režim Yaz s prekinitvami (Stop & Go):** vsak cikel obsega 120 dni načrtovanega zdravljenja in nato 4-dnevni premor brez jemanja tablet, ki sproži odtegnitveno krvavitev. Ženskam je dovoljeno načrtovati odtegnitveno krvavitev (tj. 4-dnevni premor brez jemanja tablet) kadar koli med 25. in 120. dnem cikla zdravljenja, ne glede na krvavitve oziroma madeže. Vendar so ženske imele tudi možnost upoštevanja pravil za upravljanje krvavitev iz režima YAZ Flex_{MB}. Ta krak je bil vključen v ameriško študijo za primerjavo vzorca krvavitev z vzorcema krvavitev pri režimih YAZ 24+4 in YAZ Flex_{MB};
- **fiksni podaljšani režim Yaz;** 120 dni neprekinjenega jemanja tablet (brez premora), ki jim sledi 4-dnevni premor brez jemanja tablet. Ta krak je bil vključen v EU/kanadsko študijo za primerjavo vzorcev krvavitev z drugimi kraki zdravljenja;
- **režim YAZ 24+4 (YAZ);** 24 dni neprekinjenega jemanja tablet, ki jim sledi 4-dnevni premor brez jemanja tablet (režim, odobren v Evropi), je bilo vključenih v obe študiji za primerjavo vzorcev krvavitev.

Pri vseh režimih razen fiksnem podaljšanem režimu Yaz je bilo minimalno obdobje zdravljenja med premori brez jemanja tablet (tj. najkrajši možni cikel) 24 dni, kar je omogočilo ohranitev kontracepcijske učinkovitosti.

Preglednica 1: Povzetek različnih režimov, raziskanih v ključnih preskušanjih

Ameriška študija A48294 (3 kraki)	EU/kanadska študija A40196 (3 kraki)
YAZ Flex MB pri 1 400 ženskah, trajanje 1 leto (kontracepcijska učinkovitost + krvavitev)	YAZ Flex MB pri 880 ženskah, trajanje 2 leti (kontracepcijska učinkovitost + krvavitev)
YAZ Stop & Go pri 200 ženskah, trajanje 1 leto (krvavitev)	Fiksni podaljšani režim YAZ pri 200 ženskah, trajanje 1 leto (krvavitev)
YAZ 24+4 pri 200 ženskah, trajanje 1 leto (krvavitev)	YAZ 24+4 pri 200 ženskah, trajanje 1 leto (krvavitev)

Kontracepcijska učinkovitost

Kontracepcijska učinkovitost je bila raziskana v kraku z režimom YAZ Flex MB v obeh ključnih študijah. Kraki YAZ Stop & Go (samo v ameriški študiji), fiksni podaljšani YAZ (v EU/kanadski študiji) in YAZ 24+4 (v obeh študijah) so bili vključeni v študiji za primerjavo vzorcev krvavitev. Za ocenjevanje kontracepcijske učinkovitosti je bil uporabljen Pearlov indeks (PI), ki se izračuna kot stopnja zanositev v preučevani populaciji, deljena s 100 leti izpostavitve uporabnic.

- **Režim Yaz Flex MB**

Kontracepcijska učinkovitost je bila dokazana za režim Yaz Flex MB v ključni EU/kanadski študiji A40196 s Pearlovim indeksom 0,63 in ustrezno zgornjo mejo 95-odstotnega intervala zaupanja 1,24 pri ženskah, starih od 18 do 35 let, ter Pearlovim indeksom neuspešne metode (popravljeni PI_A) 0,59 (zgornja meja 95-odstotnega intervala zaupanja 1,22), kot je prikazano v spodnji preglednici. V tej študiji so bili Pearlovi indeksi v skladu z vrednostmi, dobljenimi v originalni dokumentaciji režima YAZ 24+4. Ker je razlika med točkovno oceno in zgornjo mejo 95-odstotnega intervala zaupanja manjša od 1, je mogoče zaključiti, da je EU/kanadska študija sama po sebi dovolj velika z vidika zahtev po točnosti točkovne ocene, ki so priporočene v Smernici odbora CHMP za klinične raziskave steroidnih kontracepcijskih sredstev pri ženskah (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1), in se zato šteje za zanesljivo.

Pearlovi indeksi so bili višji v drugi ključni študiji A48294, ki je bila opravljena v ZDA. V študijah, opravljenih v ZDA, so ugotovili višje Pearlove indekse tudi za druge kombinirane peroralne kontraceptive, kar je verjetno povezano s težavami z upoštevanjem navodil za jemanje zdravil.

Zato je CHMP kot ključno študijo za oceno kontracepcijske učinkovitosti zdravila Yvidually upošteval samo EU-kanadsko študijo, v katero so bile vključene ženske iz Evrope ($n = 880$).

- **Režim YAZ Stop & Go**

Kraki YAZ Stop & Go (samo v ameriški študiji), fiksni podaljšani YAZ (v EU/kanadski študiji) in YAZ 24+4 (v obeh študijah) so bili vključeni v študiji za primerjavo vzorcev krvavitev, vendar niso imeli primerne moči za ocenjevanje kontracepcijske učinkovitosti. Kljub temu je bil med začetnim decentraliziranim postopkom zahtevan izračun Pearlovih indeksov za krake Stop & Go, fiksni podaljšani YAZ in YAZ 24+4; glejte spodnjo preglednico:

Preglednica 2: Pearlovi indeksi za krake zdravljenja YAZ Stop & Go, fiksni podaljšani YAZ in YAZ 24+4

	YAZ Stop & Go	fiksni podaljšani YAZ	YAZ 24+4	
	Ameriška študija A48294	EU/kanadska študija A40196	EU/kanadska študija A40196	Ameriška študija A48294
Pearlov indeks	3,52	0,00	1,07	1,20
95-odstotni IZ	1,29–7,67	0,00–3,47	0,13–3,85	0,15–4,35

Pri pregledu rezultatov režima YAZ Stop & Go je bil ugotovljen višji Pearlov indeks (3,52; 95-odstotni IZ 1,29–7,67) kot pri režimu YAZ Flex MB iz iste študije (1,67; zgornja meja 95-odstotnega IZ 2,67). Vendar pa je bilo obravnavano in ugotovljeno, da je visoki Pearlov indeks v kraku YAZ Stop & Go ameriške študije A48294 temeljil na samo 170 ženskah-letih uporabe, s posledično širokim 95-odstotnim IZ; 3,52 (95-odstotni IZ: 1,29–7,67). Ta visoki rezultat za Pearlov indeks ni zanesljiv in ne ustreza Smernici odbora CHMP za klinične raziskave steroidnih kontracepcijskih sredstev pri ženskah (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1), ki zahteva preučitev zadostnega števila ciklov, da se doseže zelena točnost ocene kontracepcijske učinkovitosti. Ključne študije morajo biti vsaj tako velike, da pri izračunu skupnega Pearlovega indeksa (števila zanositev na 100 žensk-let) in dvorepega 95-odstotnega intervala zaupanja razlika med zgornjo mejo 95-odstotnega intervala zaupanja in točkovno oceno ne presega 1. Poleg tega je bilo število žensk v tem kraku YAZ Stop & Go (200 žensk) veliko manjše v primerjavi z režimom Flex MB (1400 žensk), kar otežuje kakršno koli primerjavo. Kot je bilo že navedeno, se populacija ZDA tudi ne šteje za reprezentativno za populacijo EU.

Predlagatelj je tudi pokazal, da med režimoma YAZ Flex MB in YAZ Stop & Go obstajajo le majhne razlike v številu ciklov (tj. 4-dnevni premor) in povprečnem trajanju cikla (številu dni neprekinjenega jemanja tablet) (glejte spodnji preglednici).

Preglednica 1: Število ciklov (popolni analizni komplet) – ameriška študija (A48294)

Zdravljenje	Št. preiskovank	Povprečje	Standardni odklon	Min	Q1	Mediana	Q3	Maks
YAZ Flex MB	1317	4,2	2,2	1	3,0	4,0	5,0	13
YAZ S&G	222	4,6	2,5	1	3,0	4,0	6,0	14
YAZ 24+	207	10,1	4,4	1	6,0	13,0	13,0	15

Vir: Preglednica 129 iz CSR A48294 – preglednica 8-19 – stran 97

Preglednica 2: Trajanje ciklov – ameriška študija (A48294) in EU študija (A40196) – FAS

		YAZ Flex MB A48294	YAZ Flex MB A40196	podaljšani YAZ A40196	YAZ stop & Go A48294
Dolžina ciklov (dni)	n	4258	2214	368	799
	Povprečje	73	78,2	121,5	70,4
	Standardni odklon	40	39,8	27,9	38,7

Ne pričakuje se, da bi te majhne razlike med režimoma YAZ Flex MB in YAZ Stop & Go v povprečnem številu ciklov (4,2 v primerjavi s 4,6 premora/leto) in trajanju ciklov (73–78,2 v primerjavi s 70,4 dneva neprekinjenega jemanja tablet v vsakem ciklu zdravljenja) vodile do pomembne razlike v kontracepcijski učinkovitosti. Na splošno, razlog za premor (pojav krvavitve ali ženska lastna izbira) ne bo vplival na kontracepcijsko učinkovitost, dokler bo ženska upoštevala splošna pravila jemanja tablet, torej redno neprekinjeno dnevno jemanje najmanj 24 dni in največ 4-dnevni premori brez jemanja tablet med posameznimi cikli jemanja. Poleg tega je pri bistveno manjšem številu 4-dnevnih premorov brez jemanja tablet in pri daljših obdobjih aktivnega zdravljenja v obeh režimih zelo verjetno, da bo učinkovitost vsaj enako dobra kot pri uveljavljenem režimu YAZ 24+4. V enem letu je število 4-dnevnih premorov brez jemanja tablet 10,1 v običajnem kraku YAZ 24+4, saj so premori brez jemanja tablet obvezni (tj. 24 dni jemanja tablet, ki jim sledi 4-dnevni premor (YAZ 24+4)), 4,2 v režimu YAZ Flex MB in 4,6 v režimu YAZ Stop & Go, glejte preglednico 1. Glede na navedeno se zaključi, da je bila kontracepcijska učinkovitost zadostno dokazana za različico režima YAZ Flex MB (Pearlov indeks 0,63, zgornja meja 95-odstotnega intervala zaupanja 1,24), ki se šteje za reprezentativnega predlaganemu režimu odmerjanja zdravila Yvidually z vidika kontracepcijske učinkovitosti.

- Vmesna analiza evropske študije 14701

Dodaten dokaz učinkovitosti režima YAZ Stop & Go zagotavljajo rezultati vmesne analize dodatne, še nezaključene, evropske multicentrične, randomizirane, nezaslepljene študije 14701 z uporabo razdelilnika s predlaganim režimom odmerjanja zdravila Yvidually. Izpostavljenost je bila omejena na 357 žensk-let, ampak izračunani Pearlov indeks je 0 z zgornjo mejo 95-odstotnega intervala zaupanja 1,0, kar izpolnjuje zahteve glede točnosti iz Smernice odbora CHMP za klinične raziskave steroidnih kontracepcijskih sredstev pri ženskah (EMA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1). Čeprav bodo končni rezultati na voljo šele leta 2013, je ta Pearlov indeks z vidika točnosti prepričljiv.

Skratka, zdravilo Yvidually je bilo zasnovano za ženske, ki želijo odložiti mesečno odtegnitveno krvavitev, do katere pride pri uporabi kombiniranega peroralnega kontraceptiva YAZ 24+4, ki je v prometu, s podaljšanjem cikla jemanja zdravila do 120 dni. Zaključeno je bilo, da je bila kontracepcijska učinkovitost predlaganega režima odmerjanja zdravila Yvidually, ki omogoča, da se ženska med prilagodljivo fazo odloči za 4-dnevno obdobje brez jemanja tablet ali ne, zadostno dokazana.

Dokazi temeljijo predvsem na zadovoljivih Pearlovih indeksih iz EU/kanadske študije, v katero je bila vključena evropska populacija in ki je omogočala 4-dnevni premor brez jemanja tablet, če se med ciklom zdravljenja pojavijo krvavitve oziroma madeži, ki trajajo tri zaporedne dni (režim Flex MB). Razlog za premor (pojav krvavitve ali ženska lastna izbira) ne bo vplival na kontracepcijsko

učinkovitost, dokler bo ženska upoštevala splošna pravila jemanja tablet, torej redno neprekinjeno dnevno jemanje najmanj 24 dni in največ 4-dnevni premori brez jemanja tablet med posameznimi cikli jemanja. Ko je bil dovoljen 4-dnevni premor brez jemanja tablet ne glede na krvavitve oziroma madeže (režim Stop & Go), ni bilo pomembnih razlik v številu ciklov in povprečnem trajanju cikla. Poleg tega bo pri bistveno manjšem številu premorov brez jemanja tablet in daljših obdobjih aktivnega zdravljenja v obeh režimih učinkovitost vsaj enako dobra kot pri uveljavljenem režimu YAZ 24+4. Na podlagi navedenega se je CHMP strinjal, da je mogoče rezultate režima YAZ Flex MB prenesti na režim, ki ženskam dovoljuje načrtovanje odtegnitvene krvavitve ne glede na krvavitev oziroma madeže. Dodatne podpirne dokaze zadostne kontracepcijske učinkovitosti zdravila Yvidually je zagotovila vmesna analiza preskušanja zdravila Yvidually, ki še poteka, v kateri je izračunani Pearlov indeks 0 z zgornjo mejo 95-odstotnega intervala zaupanja 1,0, kar se z vidika točnosti Pearlovega indeksa šteje za prepričljivo.

Vzorec krvavitev v režimu odmerjanja

Število dni krvavitve med cikli je bilo v primerjavi z običajnim režimom odmerjanja YAZ 24+4 (6 dni/leto) pri režimu YAZ Flex MB (5 dni/leto) primerljivo, pri režimu YAZ Stop & Go (14,8 dneva/leto) pa večje.

Na drugi strani se je število odtegnitvenih krvavitev zmanjšalo z 12-krat/leto (YAZ 24+4) na 4,6-krat/leto pri režimu YAZ Stop & Go in 4,5-krat/leto pri režimu YAZ Flex MB.

V režimih s podaljšanim ciklom je bilo povprečno trajanje odtegnitvene krvavitve daljše in povprečno trajanje epizod krvavitev med cikli daljše kot v režimu YAZ 24+4 (7–8 dni v primerjavi s 5 dnevi).

Poleg tega se je skupno število dni s krvavitvijo na leto zmanjšalo s 66 (YAZ 24+4) na 41–47 (YAZ Stop & Go in YAZ Flex MB).

Znano je, da prestavljanje odtegnitvene krvavitve poveča tveganje krvavitve pri večini žensk, kar je tudi opisano v povzetkih glavnih značilnosti zdravila vseh kombiniranih peroralnih kontracepcijskih sredstev. Daljše je odlašanje, večje je tveganje, kar je jasno razvidno v fiksnem podaljšanem kraku, v katerem nista bila dovoljena premor oziroma odtegnitvena krvavitev (33 dni krvavitev med cikli/leto).

Kljub temu opisano rahlo povečanje števila dni krvavitev med cikli in druge težave s krvavitvami niso povzročili velikega števila prenehanj zdravljenja: 8/888 (0,8 %) v EU/kanadski študiji in 12/1406 (0,9 %) v ameriški študiji. Razpoložljivi podatki torej ne kažejo, da bi opaženi vzorci krvavitev negativno vplivali na prenašanje zdravila pri ženskah, ki so izbrale režim s prilagodljivim odmerjanjem, da bi odložile odtegnitveno krvavitev.

Skratka, podatki so pokazali, da se število odtegnitvenih epizod in skupno število dni s krvavitvijo v enem letu v primerjavi z režimom YAZ 24+4 zmanjšuje, kar je cilj zdravila. Odlašanje odtegnitvene krvavitve poveča tveganje krvavitve med cikli pri večini žensk, kar je že znano pri drugih kombiniranih peroralnih kontraceptivih, vendar razpoložljivi podatki ne kažejo, da bi opaženi vzorci krvavitev negativno vplivali na prenašanje zdravila Yvidually pri ženskah.

V dodatni evropski študiji 14701 so raziskali vzorec krvavitev v predlaganem režimu in uporabo razdelilnika tablet. Vendar pa so bili predloženi le neobdelani podatki o vzorcih krvavitev in analize tega vidika niso na voljo.

Razdelilnik tablet

Razdelilnik, zasnovan kot sestavni del zdravila Yvidually, ki bi zagotavljal uporabo tablet skladno s predlaganim režimom odmerjanja, v ključnih študijah ni bil uporabljen. Opravljeno je bilo samo testiranje uporabnosti, ki ga zahteva Direktiva o medicinskih pripomočkih 93/42; to velja za

sprejemljivo, ker medicinske pripomočke, namenjene aplikaciji zdravila, ureja Direktiva 93/42, brez poseganja v določbe Direktive 2001/83 v zvezi z zdravilom.

Predlagatelj je predložil tudi vmesne rezultate dodatne študije 14701 zdravila Yvidually in razdelilnika tablet. V tej študiji so primerjali dve različici razdelilnika – z zvočnim alarmom in brez njega. Trenutno je razpoložljivih le zelo malo podatkov iz vmesne analize. Večina žensk je razdelilnik ocenila kot preprostega za uporabo in ni imela težav pri razumevanju kartice s kratkimi navodili, navodila za uporabo in razlage simbolov. Ni znakov, da bi bilo upoštevanje navodil slabše od poročanega v začetnih kliničnih študijah, kjer so si ženske pri upoštevanju režima odmerjanja pomagale s svinčnikom in papirjem. Odbor CHMP je pozval predlagatelja, naj predloži končne rezultate študije 14701, *ko bodo razpoložljivi, da bi potrdili, da razdelilnik tablet pozitivno vpliva na upoštevanje navodil za jemanje zdravila Yvidually.*

Skratka, uporabnost razdelilnika se šteje za sprejemljivo, kar potrjujejo vmesni podatki dodatne študije razdelilnika.

Skupni zaključek

Zdravilo Yvidually je bilo zasnovano za ženske, ki želijo odložiti mesečno odtegnitveno krvavitev, do katere pride pri uporabi kombiniranega peroralnega kontraceptiva YAZ 24+4, ki je v prometu, s podaljšanjem cikla jemanja zdravila do 120 dni.

Zaključeno je bilo, da je bila kontracepcijska učinkovitost predlaganega režima odmerjanja zdravila Yvidually, ki omogoča, da se med ženska med prilagodljivo fazo odloči za 4-dnevno obdobje brez jemanja tablet ali ne, zadostno dokazana. Dokazi temeljijo zlasti na Pearlovih indeksih iz EU/kanadske študije, ki je omogočala 4-dnevni premor brez jemanja tablet, če se med ciklom zdravljenja pojavijo krvavitve oziroma madeži, ki trajajo tri zaporedne dni (režim Flex MB). Razlog za premor (pojav krvavitve ali ženska lastna izbira) ne bo vplival na kontracepcijsko učinkovitost, dokler bo ženska upoštevala splošna pravila jemanja tablet, torej redno neprekinjeno dnevno jemanje najmanj 24 dni in največ 4-dnevni premori brez jemanja tablet med posameznimi cikli jemanja. Ko je bil priporočen 4-dnevni premor brez jemanja tablet ne glede na krvavitve oziroma madeže (režim Stop & Go), ni bilo pomembnih razlik v številu ciklov in povprečnem trajanju cikla. Poleg tega bo pri bistveno manjšem številu premorov brez jemanja tablet in daljših obdobjih aktivnega zdravljenja v obeh režimih učinkovitost vsaj enako dobra kot pri uveljavljenem režimu YAZ 24+4. Na podlagi navedenega se je CHMP strinjal, da je mogoče rezultate režima YAZ Flex MB prenesti na predlagani režim zdravila Yvidually.

Dodatne podporne dokaze zadostne kontracepcijske učinkovitosti zdravila Yvidually je zagotovila vmesna analiza preskušanja zdravila Yvidually, ki še poteka, v kateri je izračunani Pearlov indeks 0 z zgornjo mejo 95-odstotnega intervala zaupanja 1,0, kar se z vidika točnosti Pearlovega indeksa šteje za prepričljivo.

Podatki so zadostno dokazali, da se število odtegnitvenih epizod in skupno število dni s krvavitvijo v enem letu v primerjavi z režimom YAZ 24+4 (običajni režim) zmanjša, kar je cilj tega zdravila. Po pričakovanjih so v podaljšanem režimu odmerjanja opazili drugačne vzorce krvavitve, vendar razpoložljivi podatki ne kažejo, da bi opaženi vzorci krvavitve negativno vplivali na prenašanje zdravila Yvidually pri ženskah.

Vmesna analiza dodatne študije 14701 z zdravilom Yvidually in razdelilnikom tablet kaže, da večina žensk razdelilnik ocenjuje kot preprostega za uporabo in da ni znakov negativnega učinka na skladnost z navodili. Predlagatelj mora pristojnim nacionalnim organom končne rezultate študije 14701 predložiti do 28. februarja 2013.

Razlogi za pozitivno mnenje

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je upošteval obvestilo o napotitvenem postopku, ki ga je sprožila Francija skladno s členom 29(4) Direktive Sveta 2001/83/ES;
- Odbor je pregledal vse razpoložljive podatke, ki jih je predložil predlagatelj, da bi razrešil vprašanja morebitnega resnega tveganja za javno zdravje, zlasti kontracepcijske učinkovitosti predlaganega podaljšanega režima odmerjanja;
- Odbor je presodil, da predložene študije zadovoljivo dokazujejo splošno učinkovitost. Odbor je presodil, da je razmerje koristi in tveganj zdravila Yvidually in povezana imena pri predlagani indikaciji in podaljšanem režimu odmerjanja ugodno;

je odbor CHMP priporočil, da se dovoljenja za promet z zdravilom izda pod priporočenimi pogoji v zvezi z varno in učinkovito uporabo zdravila, navedenimi v Prilogi IV. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ostajajo enaki kot v zadnjih različicah, pripravljenih med postopkom usklajevalne skupine, kot je navedeno v Prilogi III za zdravilo Yvidually in povezana imena (glejte Prilogo I).