

Bilaga IV

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändringen av villkoren för
godkännanden för försäljning och detaljerad förklaring av skillnaderna från
rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och
riskbedömning av läkemedel**

Vetenskapliga slutsatser och skäl till slutsatserna

CHMP har beaktat nedanstående rekommendation från PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), som är Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, av den 10 oktober 2013 gällande kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller klormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimat eller nomegestrol.

1 – Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingarna

Läkemedel innehållande klormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimat eller nomegestrol är godkända i EU som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessa är kombinerade med varierande doser av etinylestradiol (EE) eller med estradiol (E2).

I februari 2013 inledde den franska läkemedelsmyndigheten (ANSM) ett skiljedomsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG som grundades på att nytta-riskförhållandet för dessa kombinerade hormonella preventivmedel hade blivit ogynnsamt vid den för närvarande godkända indikationen antikonception till följd av den ökade risken för tromboembolism (TE), och att det därför var i EU:s intresse att hänskjuta ärendet till PRAC. PRAC ombads att avge en rekommendation om huruvida indikationen för läkemedel innehållande klormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, norelgestromin, norgestimat eller nomegestrol i kombination med ett östrogen (etinylestradiol eller estradiol) bör begränsas och/eller angående eventuellt andra regleringsåtgärder som vidtagits.

PRAC granskade alla tillgängliga data från kliniska studier, farmakoepidemiologiska studier, publicerad litteratur, erfarenhet efter godkännande för försäljning, svar som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen och vid muntliga förklaringar, liksom synpunkterna från ett *ad hoc*-expertmöte om effekten och säkerheten för kombinerade hormonella preventivmedel, särskilt vad gäller risken för tromboembolism.

Tromboemboliska händelser är oönskade händelser som vanligen inträffar i en ven i ett ben (djup ventrombos). När ingen diagnos ställs och ingen behandling inleds, eller när tydliga symtom på trombosen inte kan fastställas, kan koaglet röra sig uppåt till lungan (pulmonär emboli) eller hjärnan (cerebral emboli). Felställda diagnoser är en möjlighet eftersom tromboemboli uppvisar diffusa symtom och är sällsynt i populationen av friska unga kvinnor. Totalt sett kan venösa tromboemboliska händelser ha dödligt utfall i 1-2 procent av fallen. Kända riskfaktorer för venösa tromboemboliska händelser är tidigare venösa tromboemboliska händelser, graviditet, trauma, operation, immobilisering (t.ex. efter operation eller långa flygningar), fetma och rökning (dvs. alla situationer i ett protrombotiskt tillstånd). Dessutom förekommer vissa ärftliga trombofilidefekter som ökar risken. Kontroll av både den personliga och familjens sjukdomshistoria av venösa tromboemboliska händelser före förskrivning av kombinerade hormonella preventivmedel rekommenderas därför i läkemedlens produktinformation.

Många studier har utvärderat risken för venösa tromboemboliska händelser och dess komplikationer (djup ventrombos, pulmonär embolism) bland användare av olika kombinerade hormonella preventivmedel. Den aktuella granskningen bekräftade den tidigare uppfattningen att graden av risk för venösa tromboemboliska händelser är liten vid kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller en låg dos etinylestradiol (etinylestradiol <50µg), men skillnader i risken för venösa tromboemboliska händelser sågs mellan de flesta läkemedel beroende på den typ av progestogen de innehåller. Utifrån alla tillgängliga data drog PRAC slutsatsen att risken för venösa tromboemboliska händelser skiljer sig åt mellan produkterna – där produkter med lägre risk är de som innehåller

progestogenerna levonorgestrel, noretisteron och norgestimat. För vissa produkter (dvs. klormadinon, dienogest, nomegestrol) finns det för närvarande otillräckliga data för att fastställa risken i jämförelse med produkter med lägre risk. Vad gäller klormadinon kommer detta att undersökas genom en säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning, som diskuteras vidare här nedan. Vad gäller dienogest och nomegestrol är studierna pågående, och resultaten kommer att lämnas in när de finns tillgängliga.

Risken för venösa tromboemboliska händelser vid kombinerade hormonella preventivmedel skiljer sig åt mellan läkemedlen beroende på den typ av progestogen de innehåller. Efter att ha bedömt de tillgängliga uppgifterna drog kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel följande slutsatser:

- Den uppskattade riskincidensen är lägst med de kombinerade hormonella preventivmedlen innehållande progestogenerna levonorgestrel, norgestimat och noretisteron: det uppskattas att det varje år tillkommer mellan 5 och 7 fall av venösa tromboemboliska händelser per 10 000 kvinnor som använder dessa läkemedel.
- Den uppskattade riskincidensen är högre vid progestogenerna etonogestrel och norelgestromin, med mellan 6 och 12 fall varje år per 10 000 kvinnor.
- Den uppskattade riskincidensen är också högre vid progestogenerna gestoden, desogestrel, drospirenon, med mellan 9 och 12 fall varje år per 10 000 kvinnor.
- Vad gäller kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller klormadinon, dienogest och nomegestrol är de tillgängliga uppgifterna otillräckliga för att möjliggöra en slutsats om hur risken förhåller sig jämfört med de andra kombinerade hormonella preventivmedlen.

För jämförelsens skull kommer det varje år att tillkomma omkring 2 fall av venösa tromboemboliska händelser per 10 000 kvinnor hos kvinnor som inte använder kombinerade hormonella preventivmedel (icke-användare) och som inte är gravida.

Det har visat sig att risken för venösa tromboemboliska händelser är högst under det första året en kvinna börjar använda hormonella preventivmedel eller när hon börjar om efter en tids icke-användning under minst en månad (Dinger *et al.*, 2007, Sidney *et al.*, 2013). Efter en initialt högre risk under det första året minskar risken till en konstant lägre nivå. Risken för venösa tromboemboliska händelser är också högre vid närvaro av egna riskfaktorer. Med tanke på att riskfaktorerna för venösa tromboemboliska händelser ändras med tiden fann PRAC att risken för en enskild person bör omvärderas regelbundet.

Det är känt att risken för arteriell tromboembolism (ATE) (hjärtinfarkt, cerebrovaskulära händelser) också är större vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel, dock saknades det belägg för skillnader mellan kombinerade hormonella preventivmedel vad gäller deras relativa risk för ATE.

Utifrån de tillgängliga beläggen erkände PRAC därför att nyttan i samband med användning av ett hormonellt preventivmedel är betydligt större än risken för allvarliga oönskade händelser hos kvinnor. Det fanns inga belägg för skillnader mellan dessa läkemedel vad gäller gynnsamma effekter. PRAC rekommenderade dock rutinemässiga riskminimeringsåtgärder, inräknat en striktare ordalydelse i produktinformationen som återger den aktuella kunskapen om riskerna (incidensfrekvensen) för, liksom symtomen på, venösa tromboemboliska händelser och arteriell tromboembolism samt ett klagande av de situationer där dessa läkemedel är kontraindicerade. I synnerhet bör dessa läkemedel vara kontraindicerade hos patienter som har multipla riskfaktorer, hos patienter efter större kirurgiska ingrepp med längre tids immobilisering, hos patienter som röker och patienter med tidigare eller ärftliga anlag för tromboembolism. Dessutom rekommenderades förhandsinformation för att meddela resultatet

av den aktuella granskningen och att risken för tromboemboliska händelser betonas genom ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) till sjukvårdspersonalen.

PRAC införde även en säkerhetsstudie efter godkännandet för försäljning för att bättre beskriva den relativa risken för tromboemboliska händelser till följd av klormadinon jämfört med de levonorgestrel-innehållande läkemedlen.

Nytta-riskförhållande

Efter att ha övervägt detta fann PRAC att nytta-riskförhållandet för de läkemedel som Evra, Ioa och Zoely förblir gynnsamt vid indikationen, antikonception, förutsatt att de överenskomna begränsningarna, varningarna och övriga ändringar läggs in i produktinformationen. Dessutom ska innehavarna av godkännande för försäljning av klormadinon utföra en säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning.

Skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Skälen är följande:

- PRAC övervägde förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för läkemedel som innehåller kombinerade hormonella preventivmedel.
- PRAC granskade alla tillgängliga data från kliniska studier, farmakoepidemiologiska studier, publicerad litteratur, erfarenhet efter godkännande för försäljning, svar som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen och vid muntliga förklaringar, om effekten och säkerheten för läkemedel som innehåller kombinerade hormonella preventivmedel, särskilt vad gäller risken för tromboembolism. PRAC bekräftade den kända risken för tromboemboli av läkemedel innehållande kombinerade hormonella preventivmedel, och rekommenderade en tydlig märkning av symtomen på tromboemboliska händelser liksom av riskfaktorerna för tromboemboliska händelser.
- PRAC fann att nytta-riskförhållandet för kombinerade hormonella preventivmedel är gynnsamt med tanke på de för närvarande tillgängliga säkerhetsuppgifterna, med förbehåll för att begränsningar, varningar och övriga ändringar läggs in i produktinformationen. I synnerhet bör dessa läkemedel vara kontraindicerade hos patienter med multipla riskfaktorer (övervikt, rökning, hypertoni, stigande ålder osv.), hos patienter efter större kirurgiska ingrepp med längre tids immobilisering och patienter med tidigare eller ärftliga anlag för ventrombos. Genom ytterligare ändringar i produktinformationen kommer sjukvårdspersonal och kvinnor att bli bättre informerade om risken för tromboembolism.
- PRAC menar att nyttan med läkemedel som innehåller kombinerade hormonella preventivmedel fortsätter att vara större än risken vid indikationen antikonception.
- PRAC ansåg att ytterligare data krävs för de kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller klormadinon och föreskrev utförandet av en säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning för att utvärdera den relativa risken för tromboemboliska händelser till följd av dessa läkemedel jämfört med de läkemedel som innehåller levonorgestrel.

Till följd av detta fann PRAC att nytta-riskförhållandet för de läkemedel som Evra, Ioa och Zoely förblir gynnsamt vid indikationen, antikonception, under förutsättning av överenskomna begränsningar, varningar och övriga ändringar i produktinformationen samt kompletterande riskminimeringsåtgärder.

2 – Detaljerad förklaring av skillnaderna från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i de övergripande vetenskapliga slutsatserna och skälen till rekommendation. Emellertid ansåg CHMP att avsnittet om fertilitet, graviditet och amning i produktresumén bör ändras för att återge den ökade risken för venösa tromboemboliska händelser under post-partumperioden, för att tillse överensstämmelse med produktresuméns varningsavsnitt.

Följande mening infördes därför i graviditetsavsnittet i produktresumén:

"Den ökade risken för venösa tromboemboliska händelser under post-partumperioden bör beaktas vid återinsättning av [läkemedlets namn] (se avsnitt 4.2 och 4.4)."

Inga ytterligare ändringar ansågs nödvändiga.

CHMP:s yttrande

Efter att ha övervägt rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel av den 10 oktober 2013 i enlighet med artikel 107k.3 i direktiv 2001/83/EG anser CHMP att godkännandena för försäljning av Evra, Ioa och Zoely bör ändras. Den reviderade produktresumén och bipacksedeln återfinns i respektive bilagor I och III B i för Evra, Ioa och Zoely.