

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) za končno poročilo naložene neintervencijske študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS-post-authorisation safety study) za zdravila ki vsebujejo učinkovine klormadinonacetat (CMA-chlormadinone acetate), etinilestradiol (EE), ki jih zadeva končno poročilo PASS, so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Ob upoštevanju rezultatov naložene PASS z naslovom »Retrospektivna kohortna študija o tveganju za vensko tromboembolijo« (RIVET-RCS) je PRAC sklenil, da bi morale biti informacije o tveganju za VTE, povezane z uporabo klormadinona/etinilestradiola, navedene v informacijah o zdravilu kombiniranih hormonskih kontraceptivov, ki vsebujejo CMA/EE. Na podlagi teh rezultatov je letno tveganje za VTE pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo klormadinon/etinilestradiol, ocenjeno na 6–9 primerov VTE na 10 000 žensk, v primerjavi z letno incidenco 5–7 primerov VTE na 10 000 žensk, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel, noretisteron ali norgestimat/etinilestradiol, in z 2 primeroma VTE na 10 000 žensk, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih kontraceptivov.

Upoštevajoč razpoložljive podatke v zvezi s končnim poročilom PASS je odbor PRAC zato presodil, da so spremembe informacij o zdravilu ter pogojev dovoljenja za promet potrebne.

Skupina CMDh strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov o rezultatih študije za zdravila ki vsebujejo učinkovine klormadinonacetat (CMA), etinilestradiol (EE) ter jih zadeva končno poročilo PASS, skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji za zgoraj omenjeno(-a) zdravilo(-a), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki jih zadeva končno poročilo PASS.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je prečrtano)

### Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

[...]

Z uporabo katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (CHC- combined hormonal contraceptive) je tveganje za vensko tromboembolijo (VTE) večje kot pri neuporabi. Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestimati ali noretisteron, so povezana z manjšim tveganjem za VTE. ~~Ni znano kakšno je tveganje z zdravilom [izmišljeno ime] v primerjavi s temi zdravili, pri katerih je tveganje manjše.~~ **Drugi CHC, ki vsebujejo klormadinon/etinilestradiol, kot je zdravilo [izmišljeno ime], imajo lahko 1,25-krat večje tveganje v primerjavi z levonorgestrelom.** Odločitev za uporabo katerega koli zdravila, razen tistega z najmanjšim tveganjem za VTE, je treba sprejeti po pogovoru z žensko, ko le-ta zagotovo razume tveganje za VTE, povezano s CHC, kako na to tveganje vplivajo prisotni dejavniki tveganja in da je tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe. Obstajajo nekateri dokazi, da se tveganje poveča, če se začne CHC ponovno uporabljati po 4 ali več tednih premora.

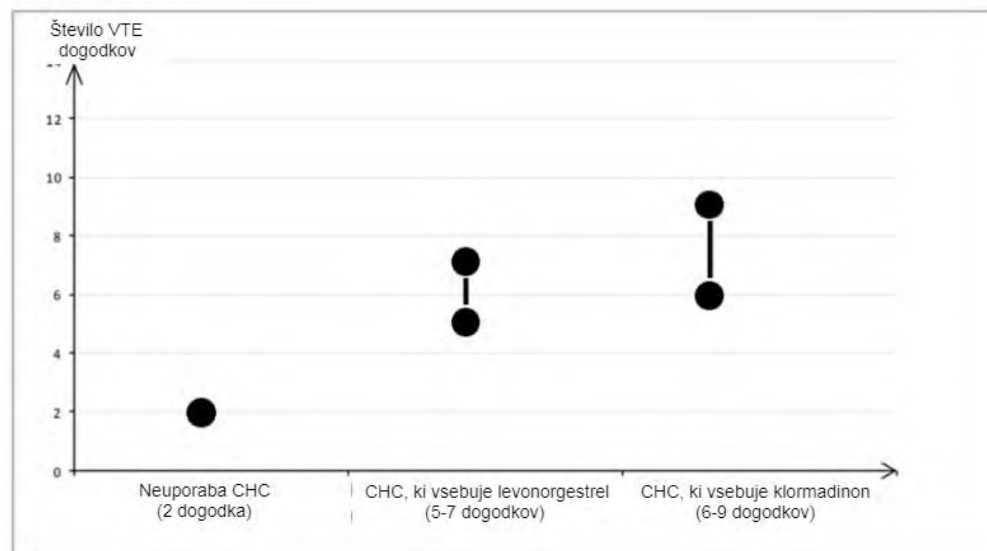
[...]

Ocenjuje se, da se bo v enem letu VTE pojavila pri približno 6<sup>1</sup> od 10.000 žensk, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel.

~~Ni znano kolikšno je tveganje pri kombiniranih hormonskih kontraceptivih, ki vsebujejo klormadinon v primerjavi s tveganjem pri kombiniranih hormonskih kontraceptivih, ki vsebujejo levonorgestrel.~~

**Ocenjuje se, da se bo pri 6 do 9 od 10 000 žensk, ki uporabljajo CHC, ki vsebujejo klormadinon, v enem letu pojavila VTE; v primerjavi s približno 6<sup>1</sup> ženskami, ki uporabljajo CHC, ki vsebuje levonorgestrel.**

#### Število VTE dogodkov na 10 000 žensk v enem letu



<sup>1</sup>**Srednja vrednost območja od 5-7 na 10.000 žensk-let; temelji na relativnem tveganju za kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel v primerjavi z neuporabo, ki je približno 2,3 do 3,6.**

[...]

## Navodilo za uporabo

### Poglavje 2 – Kaj morate vedeti preden boste uporabili zdravilo [izmišljeno ime]

[...]

- Pri približno 2 od 10 000 žensk, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih kontraceptivov in niso noseče, se bo v enem letu pojavila VTE.
- Od 10000 žensk, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel, noretisteron ali norgestimat, bo krvni strdek nastal pri približno 5-7 ženskah na leto.
- ~~Ni znano kolikšno je tveganje za nastanek krvnih strdkov pri zdravilu [izmišljeno ime] v primerjavi s tveganjem pri kombiniranih hormonskih kontraceptivih, ki vsebujejo levonorgestrel.~~

**-Od 10.000 žensk, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo klormadinon, kot je zdravilo [izmišljeno ime], bo krvni strdek nastal pri približno 6 do 9 ženskah na leto.**

-Tveganje za nastanek krvnega strdka se razlikuje glede na vašo osebno anamnezo (glejte poglavje »Dejavniki, ki povečujejo vaše tveganje za nastanek krvnega strdka« spodaj).

Nadalje, v istem poglavju je predlagana tudi naslednja sprememba:

	Tveganje za nastanek krvnega strdka na leto
Ženske, ki <b>ne uporabljajo</b> kombiniranih hormonskih tablet/obliža/obročka in niso noseče	približno 2 od 10 000 žensk
Ženske, ki uporabljajo tableto kombiniranega hormonskega kontraceptiva, ki vsebuje <b>levonorgestrel, noretisteron ali norgestimat</b>	približno 5-7 od 10 000 žensk
<b><u>Ženske, ki uporabljajo zdravilo [izmišljeno ime]</u></b>	<del>ni znano</del> <b><u>Približno 6-9 od 10 000 žensk</u></b>

### **Priloga III**

#### **Pogoji dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

**Spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki vsebujejo učinkovini klormadinonacetat (CMA), etinilestradiol (EE), ki jih zadeva končno poročilo naložene neintervencijske PASS**

Imetnik(-i) dovoljenja za promet odstrani(-jo) naslednji pogoj (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

**Obveznost izvajanja ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet:**

Naslednji pogoj v dovoljenju za promet se lahko izbriše, ko bo tekoči postopek zaključen:

~~“Za kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo klormadinon: imetniki dovoljenj za promet s CHC, ki vsebujejo klormadinon, morajo izvesti študije o varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet za primerjavo tveganja za VTE s klormadinon/etinilestradiolom z levonorgestrel/etinilestradiolom. Protokol te študije je treba predložiti odboru PRAC v 6 mesecih po obvestilu o odločitvi EC. Končno poročilo študije je treba oddati do: konca decembra 2018.”~~

Poleg tega morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, ki imajo vzpostavljen RMP in ga še niso naredili, predložiti posodobljen RMP v 6 mesecih po zaključku trenutnega postopka, da se obravnavajo naslednja vprašanja:

- Odstranitev kategorije I PASS iz vseh delov RMP;
- Odstranitev dokumenta z vprašanji in odgovori kot aRMM.

**Priloga IV**

**Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh Januar
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	10/03/2024
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	09/05/2024