

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt pakollisen ei-interventionaalisen, myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen (PASS) loppuraportista, joka koski lääkevalmisteita, jotka sisältävät kloorimadinoniasetaattia/etinyyliestradiolia ja joita PASS-loppuraportti koskee, tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon tulokset, jotka saatiin pakollisesta PASS-tutkimuksesta “Retrospective Cohort Study on the Risk of Venous Thromboembolism” (RIVET-RCS) [Retrospektiivinen kohorttitutkimus laskimotromboemboolian riskistä], PRAC:n johtopäätös on, että kloorimadinoniasetaatin/etinyyliestradiolin käyttöön liittyvä VTE-riski on mainittava näitä aineita sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden valmistetiedoissa. Näiden tulosten perusteella laskimotromboemboolian (VTE) vuotuinen riski naisilla, jotka käyttävät kloorimadinonia/etinyyliestradiolia sisältäviä yhdistelmäehkäisyvalmisteita, on arviolta 6–9 VTE-tapausta 10 000 naista kohti. Vastaava luku on 5–7 VTE-tapausta 10 000 naista kohti, kun käytössä on levonorgestreelia, noretisteronia tai norgestimaattia/etinyyliestradiolia sisältävä yhdistelmäehkäisyvalmiste, ja 2 VTE-tapausta 10 000 naista kohti, kun käytössä ei ole mitään yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

PASS-loppuraportin perusteella PRAC katsoo, että valmisteyhteenvedoon ja myyntiluvan ehtoihin on syytä tehdä muutoksia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Kloorimadinoniasetaattia ja etinyyliestradiolia vaikuttavina aineina sisältäviä ja PASS-loppuraportin piiriin kuuluvia lääkevalmisteita koskevan tutkimuksen tuloksia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että edellä mainittujen lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino säilyy muuttumattomana, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että PASS-loppuraportin piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset** (lisätty teksti alleviivattuna ja lihavoituna, poistettu teksti ylivuivattuna)

- Kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[...]

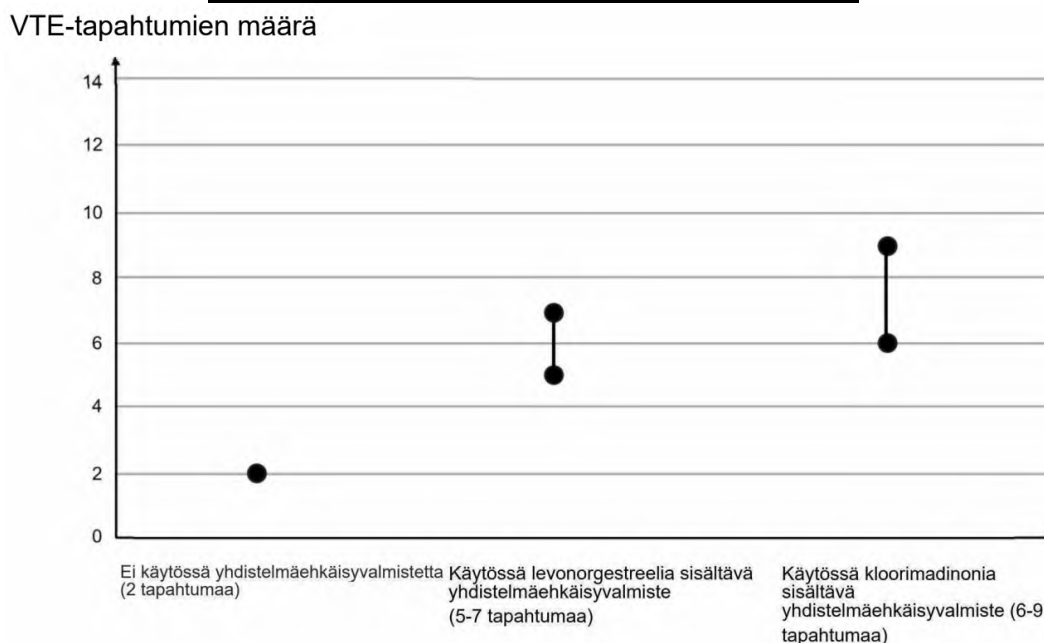
Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö suurentaa laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä. Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pieni VTE:n riski. ~~Toistaiseksi ei tiedetä, miten [Kauppanimi]-valmisteeseen liittyvä riski vertautuu näihin pienemmän riskin valmisteisiin.~~ **Yhdistelmäehkäisyvalmisteilla, jotka sisältävät kloorimadinonia/etinyyliestradiolia (kuten [Kauppanimi]), riski voi olla 1,25-kertainen verrattuna levonorgestreeliin.** Muun kuin VTE-riskiltään pienimmäksi tiedetyn valmisteen käyttämisestä saa päättää vain, jos naisen kanssa on keskusteltu asiasta. Keskustelussa on varmistettava, että nainen ymmärtää yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyvän VTE:n riskin, omien nykyisten riskitekijöidensä vaikutuksen tähän riskiin ja sen, että VTE:n riski on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.

[...]

Noin kuudelle<sup>1</sup> naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Vielä ei tiedetä, millainen klormadinonia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riski on verrattuna levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskiin.

**Arviolta 6–9 naiselle 10 000 naisesta, jotka käyttävät kloorimadinonia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE vuoden aikana: levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on noin 6<sup>1</sup>.**

**VTE-tapahtumat 10 000 naista kohti vuoden aikana**



[...]

<sup>1</sup> **Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3–3,6.**

**Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset** (lisätty teksti alleviivattuna ja lihavoituna, poistettu teksti yliviivattuna)

**Kohta 2 Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät <Kauppanimi>-valmistetta**

[...]

- Noin kahdelle naiselle 10 000 naisesta, jotka eivät käytä mitään yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy veritulppa vuoden aikana.
- Noin 5–7 naiselle 10 000 naisesta, jotka käyttävät levonorgestreelia, noretisteronia tai norgestimaattia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy veritulppa vuoden aikana. ~~Vielä ei ole tiedossa, millainen [Kauppanimi]-valmisteeseen liittyvä veritulppariski on verrattuna levonorgestreelia sisältävään yhdistelmäehkäisyvalmisteeseen.~~
- **Noin 6–9 naiselle 10 000 naisesta, jotka käyttävät kloorimadinonia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta (kuten [Kauppanimi]-valmistetta) kehittyy veritulppa vuoden aikana.**
- Veritulppariski vaihtelee oman sairaushistoriasi mukaan (ks. kohta ”Tekijöitä, jotka suurentavat riskiäsi saada laskimoveritulppa” jäljempänä).

Samaan kohtaan jäljempänä ehdotetaan myös seuraavaa muutosta:

	<b>Veritulpan kehittymisriski vuoden aikana</b>
Naiset, jotka <b>eivät käytä</b> mitään yhdistelmäehkäisytablettia/-laastaria/-rengasta eivätkä ole raskaana	Noin 2 naista 10 000:sta
Naiset, jotka käyttävät <b>levonorgestreelia, noretisteronia tai norgestimaattia</b> sisältäviä yhdistelmäehkäisyvalmisteita	Noin 5–7 naista 10 000:sta
<b>[Kauppanimi]-valmistetta käyttävät naiset</b>	<del>Ei vielä tiedossa.</del> <b>Noin 6–9 naista 10 000:sta</b>

### **Liite III**

#### **Myyntilupaan liittyvät ehdot**

**Muutokset, jotka on tehtävä sellaisten kloorimadinoniasetaattia ja etinyyliestradiolia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoihin, joita pakollisen ei-interventionaalisen PASS-tutkimuksen loppuraportti koskee.**

Myyntiluvan haltijoiden on poistettava seuraava ehto (uusi teksti alleiviivattuna ja lihavoituna, poistettu teksti yliviivattuna):

#### **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Seuraava myyntiluvan ehto voidaan poistaa, kunhan nykyinen menettely on saatettu loppuun:

~~Kloorimadinonia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet: Kloorimadinonia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden myyntiluvan haltijoiden on toteutettava myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus, jossa verrataan VTE-riskiä kloorimadinonin/etinyyliestradiolin käyttäjillä ja levonorgestreelin/etinyyliestradiolin käyttäjillä. Tutkimuksen tutkimussuunnitelma on toimitettava PRAC:lle 6 kuukauden kuluessa Euroopan komission päätöksen tiedoksiannosta. Lopullinen tutkimusraportti on toimitettava joulukuun 2018 loppuun mennessä.~~

Lisäksi niiden myyntiluvan haltijoiden, joilla on voimassa oleva riskienhallintasuunnitelma (RMP), tulee toimittaa päivitetty RMP kuuden kuukauden kuluessa nykyisen menettelyn päättymisestä (elleivät ole vielä toimittaneet sitä). Siinä on huomioitava seuraavat asiat:

- Luokan ”I PASS” poisto kaikkialta RMP:stä
- Kysymys- ja vastausdokumentin aRMM-version poisto

## **Liite IV**

### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**



### Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, tammikuu
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	10.03.2024
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	09.05.2024