

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за лекарствените продукти за спешна контрацепция, съдържащи левоноргестрел или улипристал ацетат

Спешните контрацептиви могат да се използват за предотвратяване на нежелана бременност след незащитен полов акт или в случай че даден метод на контрацепция е неефективен. Спешните контрацептиви могат да бъдат разделени на левоноргестрел (*levonorgestrel*, LNG)- и улипристал ацетат (*ulipristal acetate*, UPA)-съдържащи спешни контрацептиви, чието действие се изразява в инхибиране и/или забавяне на овулацията.

Използването на спешна контрацепция е случаен метод, който е далеч по-малко ефективен в сравнение с повечето контрацептивни продукти за редовна употреба, например комбинирани хормонални контрацептиви, хапчета, съдържащи само гестаген и различни дългодействащи методи като вътрематочни изделия и импланти.

На 16 януари 2014 г. Шведската агенция изпраща нотификация за сезиране по член 31 от Директива 2001/83 ЕО за всички спешни контрацептиви, съдържащи LNG или UPA, като поиска CHMP да даде своето становище дали разрешенията за употреба следва да бъдат запазени, изменени, спрени или оттеглени. От CHMP е поискано да оцени дали телесното тегло и/или индексът на телесна маса (ИТМ) на жените влияят на ефикасността на спешните контрацептиви.

CHMP преразглежда всички данни от клинични проучвания, публикуваната литература, опита след разрешаване, включително отговорите, представени от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ), относно ефикасността на лекарствените продукти за спешна контрацепция, съдържащи LNG или UPA, по-специално във връзка с високото тегло/високия ИТМ на жените.

Левоноргестрел (LNG)

LNG представлява синтетичен прогестаген. За спешна контрацепция трябва да се приема една таблетка от 1,5 mg LNG или две таблетки от 0,75 mg LNG наведнъж. Продуктите са предназначени за спешна контрацепция в рамките на 72 часа (3 дни) след незащитен полов акт или неуспешна контрацепция, одобрени са в повече от 100 страни по целия свят и се използват в продължение на повече от 30 години.

В публикуваната литература има осем проучвания по въпроса със спешни контрацептиви, съдържащи LNG.

При подаването на данните е представен анализ на три проучвания на СЗО (Von Hertzen et al., 1998¹ и 2002²; Dada et al., 2010³), както и анализ на други две проучвания (Creinin et al., 2006⁴; Glasier et al., 2010⁵).

Останалата част от проучванията са подадени под формата на публикувана литература.

Налице са ограничени и неубедителни данни от клинични изпитвания, които оценяват ефекта от високото телесно тегло/високия ИТМ върху контрацептивната ефикасност. В мета-анализа, включващ трите проучвания на СЗО, обхващащи предимно жени от Африка и Азия, не се наблюдава тенденция за намаляване на ефикасността с увеличаване на телесното тегло/ИТМ (Таблица 1). Обратно, в двете сравнителни проучвания на Creinin и колеги (2006) и Glasier и колеги (2010), включващи предимно жени от бялата раса, с повишаване на телесното тегло или

¹ von Hertzen H et al. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet*, 1998; 352: 428-33.

² von Hertzen H et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*, 2002; 360: 1803-10

³ Dada OA et al. A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception* 2010; 82: 373-378.

⁴ Creinin MD et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1089-97.

⁵ Glasier A et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized noninferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 555-62.

ИТМ е наблюдавано намаляване на ефикасността на контрацептивите (Таблица 2). И двата мета-анализа изключват прием по-късно от 72 часа след незащитен полов акт (т.е. използване на LNG не по предназначение) и жени, които имат последващ незащитен полов акт.

Таблица 1: Мета-анализ на трите проучвания на C30 (Von Hertzen et al., 1998 и 2002; Dada et al., 2010)

ИТМ (kg/m ²)	Поднормено 0 – 18,5	Нормално 18,5 - 25	Наднормено 25 - 30	Затлъстяване ≥ 30
Общ брой	600	3952	1051	256
Брой бременности	11	39	6	3
Честота на бременност	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Доверителен интервал	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Таблица 2: Мета-анализ на проучванията на Creinin et al., 2006 и Glasier et al., 2010

ИТМ (kg/m ²)	Поднормено 0 – 18,5	Нормално 18,5 - 25	Наднормено 25 - 30	Затлъстяване ≥ 30
Общ брой	64	933	339	212
Брой бременности	1	9	8	11
Честота на бременност	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Доверителен интервал	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

Понастоящем данните са твърде ограничени и следователно недостатъчно прецизни, за да се направят окончателни заключения дали ефикасността е повлияна негативно от повишените телесно тегло и ИТМ; например за категорията затлъстяване (ИТМ ≥ 30) в първия и втория анализ са съобщени съответно три и единадесет бременности. Не е известно какво е обяснението за противоречивите резултати в двата мета-анализа. Настоящите данни не се считат за достатъчно надеждни, за да подкрепят предупреждението за намалената ефикасност при жени с телесно тегло над 75 kg и неефективност при жени с телесно тегло над 80 kg, каквото понастоящем е включено в информацията за продукта на един лекарствен продукт за спешна контрацепция, съдържащ LNG (Norlevo).

Редица различни фактори оказват влияние върху женската фертилност и способността на спешните контрацептиви да предотвратят бременност, например времето на прием на спешната контрацепция по отношение на половия акт, вероятност от зачеване, последващ незащитен полов акт, възраст, етническа принадлежност, предшествващи инфекции на гениталния тракт, мъжка фертилност и т.н. Това е отразено в широкия диапазон на оценките за спряна част в различните проучвания. Следователно, дори ако данните от някои проучвания сочат по-ниска способност на спешните контрацептиви, съдържащи LNG, да предотвратят бременност при жени с по-високи тегло/ИТМ, това е само един фактор, влияещ върху ефекта, и е трудно да се определи гранична стойност (cut-off) за тегло/ИТМ, при която не е налице ефект.

Като цяло за спешните контрацептиви, съдържащи LNG, се стигна до заключението, че има ограничени данни за ефекта на високото телесно тегло/високия ИТМ върху контрацептивната ефикасност.

СНМР предлага, като подходяща рутинна мярка за свеждане на риска до минимум, предупреждение в точка 4.4 на кратката характеристика на продукта (КХП), което да отразява наличието на ограничени и неубедителни данни по отношение на възможна намалена ефикасност

при жени с високо телесно тегло/висок ИТМ. Освен това данните от двата мета-анализа трябва да бъдат отразени в точка 5.1 на кратката характеристика на продукта. Тази информация трябва да бъде отразена и в листовката за пациента. Освен това, тъй като наличните ограничени данни не подкрепят със сигурност заключението, че техният контрацептивен ефект е намален при жени с високо телесно тегло, на този етап не се препоръчва корекция на дозата, и всяка информация, която вече е включена в точка 4.2 на КХП, позовавайки се на ефекта и телесното тегло, трябва да бъде премахната.

Улипристал ацетат (UPA)

Улипристал ацетат (UPA) (30 mg) (ellaOne) е перорален синтетичен модулатор на прогестеронови рецептор, който действа чрез свързване с висок афинитет към човешкия прогестеронов рецептор. Продуктът е показан за спешна контрацепция в рамките на 120 часа (5 дни) след незащитен полов акт или неуспешна контрацепция. UPA е одобрен в 73 страни по целия свят и се предлага на пазара в продължение на пет години.

Данните, използвани в анализите на ефекта на UPA по отношение на теглото/ИТМ, се базират частично на същите проучвания, двете горепосочени проучвания за LNG и друго рандомизирано контролирано проучване (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513), както и на едно отворено проучване (HRA2914-509). Извършени са подобни анализи. В групата, лекувана с UPA, се наблюдава тенденция за увеличаване на броя на бременностите с повишаване на теглото или ИТМ. Въпреки това анализите се основават на ограничен брой жени, особено в най-високите категории телесно тегло/ИТМ, което впоследствие води до много широки и припокриващи се 95% доверителни граници.

Въпреки че анализите на данните от трите рандомизирани контролирани изпитвания, в които 2098 жени получават UPA, показват слаб ефект на телесното тегло или ИТМ върху честотата на забременяване, отвореното проучване (n = 1241) не показва такъв ефект. От тези данни липсва ясна индикация за ефекта на теглото или ИТМ върху ефикасността като цяло, или по-конкретно сред жени с наднормено тегло или жени със затлъстяване.

Понастоящем данните са твърде ограничени и следователно недостатъчно прецизни, за да се направят окончателни заключения дали ефикасността е повлияна негативно от повишените телесно тегло и ИТМ.

Таблица 3: Мета-анализи на четири клинични проучвания, извършени с UPA

ИТМ (kg/m ²)	Поднормено 0 – 18,5	Нормално 18,5 - 25	Наднормено 25 - 30	Затлъстяване ≥ 30
Общ брой	128	1866	699	467
Брой бременности	0	23	9	12
Честота на бременност	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
95% Доверителен интервал	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 – 4,45

СНМР заключава, че е целесъобразно в точка 4.4 на кратката характеристика на продукта да се постави предупреждение, за да се посочи, че са налице ограничени и неубедителни данни във връзка с евентуалната намалена ефикасност при жени с високо телесно тегло/висок ИТМ и че при всички жени спешна контрацепция трябва да се прилага, колкото е възможно по-скоро след незащитен полов акт, независимо от телесното тегло или ИТМ на жената. Освен това данните от мета-анализа следва да се представят в точка 5.1 на кратката характеристика на продукта.

Информацията в КХП трябва да бъде отразена и в листовката за пациента.

В допълнение СММР счита, че провеждането на фармакодинамично/фармакокинетично (ФД/ФК) проучване може да предостави информация, която да помогне за по-нататъшно характеризиране на риска от намалена ефикасност при жени с високо телесно тегло/висок ИТМ и инхибиране на овулацията. Като се има предвид необходимостта от по-нататъшно характеризиране на този риск, ПРУ настоятелно препоръчва в бъдеще да се проучи фармакодинамичният ефект (инхибиране на овулацията) на LNG при жени със затлъстяване.

Общо заключение

Като цяло за спешните контрацептиви, съдържащи LNG, се стигна до заключението, че има ограничени и непоследователни данни за ефекта на високото телесно тегло/високия ИТМ върху контрацептивната ефикасност. В трите проучвания на СЗО (Von Hertzen et al., 1998 и 2002; Dada et al., 2010) не се наблюдава тенденция за намаляване на ефикасността с увеличаване на телесното тегло/ИТМ, докато в другите две проучвания (Creinin et al., 2006 и Glasier et al., 2010) при увеличаване на телесното тегло или ИТМ се наблюдава намалена контрацептивна ефикасност. И двата мета-анализа изключват прием на спешните контрацептиви, съдържащи LNG, не по предназначение, т.е. прием по-късно от 72 часа след незащитен полов акт и жени, които имат последващ незащитен полов акт.

За лекарствените продукти за спешна контрацепция, съдържащи UPA (ellaOne), се стига до заключението, че ограничени и неубедителни данни предполагат, че е възможно с повишаване на телесното тегло при жените да се намали ефикасността на UPA. Освен това при всички жени спешната контрацепция трябва да се прилага, колкото е възможно по-скоро след незащитен полов акт.

Съотношение полза/риск

Комитетът заключава, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти за спешна контрацепция, съдържащи LNG или UPA, остава положително за всички жени, независимо от телесното тегло/ИТМ, при спазване на съгласуваните предупреждения и промени в информацията на продукта.

Основания за изменение на условията на разрешението за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО по отношение на лекарствените продукти за спешна контрацепция, съдържащи LNG или UPA.
- Комитетът преразгледа всички данни от клинични проучвания, публикуваната литература, опита след разрешаване, включително отговорите, представени от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ), за ефикасността на лекарствените продукти за спешна контрацепция, съдържащи LNG или UPA, по-специално по отношение на възможен ефект на високото тегло/високия ИТМ на жените.
- CHMP заключава, че наличните данни са ограничени и не подкрепят категорично заключение, че повишеното телесно тегло намалява ефикасността на лекарствените продукти за спешна контрацепция, съдържащи LNG или UPA. Наличните данни трябва да бъдат включени в информацията за продукта, но на този етап не се препоръчват ограничения на употребата въз основа на телесното тегло/ИТМ.
- Комитетът счита, че с оглед на наличните към момента данни, съотношението полза/риск за лекарствените продукти за спешна контрацепция, съдържащи LNG или UPA, е благоприятно, при спазване на предупрежденията и други промени в информацията за продукта. По-специално, ограничени, но неубедителни данни предполагат, че при жени с повишено телесно тегло ефективността на тези лекарствени продукти може да се намали.

Поради това Комитетът заключава, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти за спешна контрацепция, съдържащи LNG или UPA, остава положително, при спазване на съгласуваните предупреждения и промени в информацията на продукта.