



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 Σεπτεμβρίου 2014
EMA/631408/2014

Τα σκευάσματα λεβονοργεστρέλης και ουλιπριστάλης συνεχίζουν να αποτελούν κατάλληλη επείγουσα αντισύλληψη για όλες τις γυναίκες, ανεξαρτήτως σωματικού βάρους

Στις 24 Ιουλίου 2014, Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ολοκλήρωσε την επανεξέταση των σκευασμάτων επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη ή οξική ουλιπριστάλη σχετικά με το κατά πόσον το αυξημένο σωματικό βάρος επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των εν λόγω φαρμάκων στην αποτροπή ανεπιθύμητης κύησης κατόπιν σεξουαλικής επαφής χωρίς προφυλάξεις ή σε περίπτωση αποτυχίας της αντισυλληπτικής μεθόδου. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού εισηγήθηκε τη συνέχιση της χορήγησης των εν λόγω σκευασμάτων επείγουσας αντισύλληψης σε γυναίκες ανεξαρτήτως σωματικού βάρους, καθώς έκρινε ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

Τον Νοέμβριο του 2013, κατόπιν εθνικής διαδικασίας, οι πληροφορίες προϊόντος του Norlevo, ενός σκευάσματος επείγουσας αντισύλληψης που περιέχει λεβονοργεστρέλη, επικαιροποιήθηκαν βάσει των αποτελεσμάτων δύο κλινικών μελετών προκειμένου να επισημανθεί ότι το Norlevo είναι λιγότερο αποτελεσματικό σε γυναίκες βάρους 75 kg ή περισσότερο και μη αποτελεσματικό σε γυναίκες βάρους άνω των 80 kg. Στη συνέχεια, η επανεξέταση διενεργήθηκε σε ολόκληρη την ΕΕ προκειμένου να αξιολογηθεί κατά πόσον πρέπει να συμπεριληφθούν παρεμφερείς πληροφορίες στις πληροφορίες προϊόντος άλλων σκευασμάτων επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη, καθώς και στις πληροφορίες προϊόντος του ellaOne, ενός σκευάσματος επείγουσας αντισύλληψης που περιέχει οξική ουλιπριστάλη.

Αφού αξιολόγησε το σύνολο των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με την αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων επείγουσας αντισύλληψης, η CHMP έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα και μη επαρκώς τεκμηριωμένα ώστε να εξαχθεί με βεβαιότητα το συμπέρασμα περί μειωμένης αντισυλληπτικής δράσης σε γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος, όπως αναφέρεται στις πληροφορίες προϊόντος του Norlevo. Όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λεβονοργεστρέλη, ορισμένες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν μειωμένη αποτελεσματικότητα σε γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος, σε άλλες ωστόσο μελέτες δεν παρατηρήθηκε τάση μείωσης της δράσης συναρτήσει του αυξημένου σωματικού βάρους. Ομοίως, όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξική ουλιπριστάλη, από τα λίγα δεδομένα κλινικών μελετών προκύπτει τάση μείωσης της αντισυλληπτικής δράσης, είναι όμως πολύ περιορισμένα ως προς την ποσότητα και ως προς την



ακρίβειά τους για την εξαγωγή αδιαμφισβήτητων συμπερασμάτων. Η CHMP εισηγήθηκε τη συμπερίληψη των αποτελεσμάτων των εν λόγω μελετών στις πληροφορίες προϊόντος των σκευασμάτων επείγουσας αντισύλληψης, αλλά συνέστησε τη διαγραφή των δηλώσεων από τις πληροφορίες προϊόντος του Norlevo σχετικά με τον αντίκτυπο του σωματικού βάρους.

Η CHMP έκρινε ότι, δεδομένων των γενικά ήπιων ανεπιθύμητων ενεργειών, η εικόνα ασφάλειας των σκευασμάτων επείγουσας αντισύλληψης είναι θετική και μπορεί να συνεχιστεί η χορήγησή τους σε γυναίκες ανεξαρτήτως σωματικού βάρους. Υπενθυμίζεται στις γυναίκες ότι τα σκευάσματα επείγουσας αντισύλληψης πρέπει να λαμβάνονται το συντομότερο δυνατόν μετά από σεξουαλική επαφή χωρίς προφύλαξη. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο ως έκτακτη λύση πρόληψης της ανεπιθύμητης κύησης (θεραπεία επί κρίσεως) καθώς υστερούν σε αποτελεσματικότητα εν συγκρίσει με τις συνήθεις μεθόδους αντισύλληψης.

Η σύσταση της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή η οποία, στις 30 Σεπτεμβρίου του 2014, εξέδωσε νομικά δεσμευτική απόφαση με ισχύ σε ολόκληρη την ΕΕ.

Πληροφορίες προς τις γυναίκες

- Η επείγουσα αντισύλληψη χρησιμοποιείται για την αποτροπή ανεπιθύμητης κύησης κατόπιν σεξουαλικής επαφής χωρίς προφυλάξεις ή σε περίπτωση αποτυχίας της αντισυλληπτικής μεθόδου.
- Διενεργήθηκε επανεξέταση σε ολόκληρη την ΕΕ προκειμένου να αξιολογηθεί κατά πόσον τα σκευάσματα επείγουσας αντισύλληψης είναι λιγότερο αποτελεσματικά σε υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες. Διατυπώθηκε το συμπέρασμα ότι τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν με βεβαιότητα το προηγούμενο συμπέρασμα περί μειωμένης αντισυλληπτικής δράσης σε γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος.
- Τα σκευάσματα επείγουσας αντισύλληψης μπορούν να συνεχίσουν να χρησιμοποιούνται μετά από συνουσία χωρίς προφυλάξεις ή αποτυχία της αντισυλληπτικής μεθόδου, ανεξαρτήτως σωματικού βάρους της γυναίκας. Ωστόσο, για τη μεγιστοποίηση της δυνατότητας δράσης τους, είναι σημαντικό να λαμβάνονται το συντομότερο δυνατόν μετά από συνουσία χωρίς προφύλαξη.
- Υπενθυμίζεται στις γυναίκες ότι η επείγουσα αντισύλληψη είναι μια έκτακτη θεραπεία επί κρίσεως, η οποία υστερεί σε αποτελεσματικότητα εν συγκρίσει με τις συνήθεις μεθόδους αντισύλληψης, όπως το χάπι.
- Οι γυναίκες που έχουν οποιαδήποτε απορία ή ανησυχία πρέπει να απευθύνονται στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό τους.

Πληροφορίες προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Μπορεί να συνεχιστεί η χρήση των σκευασμάτων επείγουσας αντισύλληψης για την αποτροπή ανεπιθύμητης κύησης σε γυναίκες οποιουδήποτε σωματικού βάρους ή δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι επαρκή και δρόντως τεκμηριωμένα ώστε να υποστηρίζουν με βεβαιότητα το προηγούμενο συμπέρασμα περί μειωμένης αντισυλληπτικής δράσης συναρτήσει του αυξημένου σωματικού βάρους/ΔΜΣ.
- Οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει να υπενθυμίζουν στις γυναίκες ότι η επείγουσα αντισύλληψη είναι μια έκτακτη θεραπεία επί κρίσεως και δεν πρέπει να αντικαθιστά τις συνήθεις μεθόδους αντισύλληψης.

Για τα σκευάσματα επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη, ο Οργανισμός έλαβε υπόψη του τα εξής δεδομένα:

- μια μετα-ανάλυση δύο δημοσιευμένων μελετών ^{1,2}, στις οποίες μετείχαν ως επί το πλείστον γυναίκες της καυκάσιας φυλής, όπου παρατηρήθηκε μειωμένη αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα σε γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος ή ΔΜΣ (ποσοστό εγκυμοσύνης 0,96% [ΔΕ: 0,44-1,82] σε γυναίκες με ΔΜΣ 18,5-25, 2,36% [ΔΕ: 1,02-4,60] σε γυναίκες με ΔΜΣ 25-30 και 5,19% [ΔΕ: 2,62-9,09] σε γυναίκες με ΔΜΣ ≥30)
- μια μετα-ανάλυση τριών μελετών του ΠΟΥ ^{3,4,5}, στις οποίες μετείχαν κυρίως γυναίκες αφρικανικής και ασιατικής φυλής. Τα αποτελέσματα της εν λόγω ανάλυσης δεν συμφωνούν με τα ως άνω αποτελέσματα και δεν καταδεικνύουν τάση μείωσης της αποτελεσματικότητας συναρτήσεως του αυξημένου σωματικού βάρους/ΔΜΣ (ποσοστό εγκυμοσύνης 0,99% [ΔΕ: 0,70-1,35] σε γυναίκες με ΔΜΣ 18,5-25, 0,57% [ΔΕ: 0,21-1,24] σε γυναίκες με ΔΜΣ 25-30, και 1,17% [ΔΕ: 0,24-3,39] σε γυναίκες με ΔΜΣ ≥30).

Σε καμία από τις δύο μετα-αναλύσεις δεν εξετάστηκαν περιπτώσεις μη προβλεπόμενης χρήσης (δηλαδή περιπτώσεις λήψης των σκευασμάτων 72 ώρες μετά τη χωρίς προφύλαξη σεξουαλική επαφή).

Για την οξική ουλιπριστάλη, ο Οργανισμός έλαβε υπόψη του τα εξής δεδομένα:

- μια μετα-ανάλυση τεσσάρων κλινικών μελετών που υποβλήθηκαν στο πλαίσιο της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο ellaOne⁶, η οποία υποδεικνύει πιθανή τάση μείωσης της αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας συναρτήσεως του αυξημένου σωματικού βάρους ή του ΔΜΣ, παρά την αλληλοεπικάλυψη των ορίων του διαστήματος εμπιστοσύνης (ποσοστό εγκυμοσύνης 1,23% [ΔΕ: 0,78-1,84] σε γυναίκες με ΔΜΣ 18,5-25, 1,29% [ΔΕ: 0,59-2,43] σε γυναίκες με ΔΜΣ 25-30 και 2,57% [ΔΕ: 1,34-4,45] σε γυναίκες με ΔΜΣ ≥30).

Βιβλιογραφικές πηγές

1. Creinin MD *et al.* Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006,108: 1089-97
2. Glasier A *et al.* Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized noninferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010, 375: 555-62
3. 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
4. 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
5. 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
6. Studies HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-509 and HRA2914-513. Περισσότερες πληροφορίες για τις εν λόγω μελέτες, περιέχονται στην έκθεση αξιολόγησης της CHMP για το ellaOne: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα

Η επείγουσα αντισύλληψη χρησιμοποιείται για την αποτροπή ανεπιθύμητης κύησης κατόπιν σεξουαλικής επαφής χωρίς προφυλάξεις ή σε περίπτωση αποτυχίας της αντισυλληπτικής μεθόδου. Τα σκευάσματα επείγουσας αντισύλληψης που αποτέλεσαν αντικείμενο της παρούσας επανεξέτασης είναι φάρμακα που

περιέχουν λεβονοργεστρέλη, όπως τα Norlevo, Levonelle/Postinor και Levodonna, τα οποία έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ μέσω εθνικών διαδικασιών. Στην επανεξέταση περιλήφθηκε επίσης το ellaOne -φάρμακο που εγκρίθηκε μέσω κεντρικής διαδικασίας- το οποίο περιέχει οξική ουλιπριστάλη και έλαβε άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ το 2009.

Η δράση των σκευασμάτων επείγουσας αντισύλληψης συνίσταται στην παρεμπόδιση ή στην καθυστέρηση της ωοθυλακιορρηξίας. Τα σκευάσματα που περιέχουν λεβονοργεστρέλη μπορούν να χρησιμοποιηθούν έως και 72 ώρες μετά από σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις ή αποτυχία της αντισυλληπτικής μεθόδου, ενώ η οξική ουλιπριστάλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί εντός 120 ωρών.

Τα σκευάσματα επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη διατίθενται χωρίς ιατρική συνταγή σε αρκετές ευρωπαϊκές χώρες. Το EllaOne χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η επανεξέταση των σκευασμάτων επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη και οξική ουλιπριστάλη ξεκίνησε τον Ιανουάριο του 2014 μετά από αίτημα της Σουηδίας, δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Την επανεξέταση ανέλαβε η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), αρμόδια για όλα τα ζητήματα που αφορούν φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία ενέκρινε την οριστική γνώμη του Οργανισμού. Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε εν συνεχεία στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε οριστική νομικά δεσμευτική απόφαση στις 30 Σεπτεμβρίου 2014.

Για επικοινωνία με τους εκπροσώπους τύπου του Οργανισμού

Monika Benstetter ή Martin Harvey

Τηλ: +44 (0)20 3660 8427

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: press@ema.europa.eu