

Παράρτημα IV

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης φαρμακευτικών προϊόντων επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη ή ulipristal acetate

Η επείγουσα αντισύλληψη χρησιμοποιείται για την αποτροπή ανεπιθύμητης κύησης κατόπιν σεξουαλικής επαφής χωρίς προφυλάξεις ή σε περίπτωση αποτυχίας της αντισυλληπτικής μεθόδου. Υπάρχουν δύο τύποι σκευασμάτων επείγουσας αντισύλληψης, αυτά που περιέχουν λεβονοργεστρέλη (LNG) και αυτά που περιέχουν ulipristal acetate (UPA). Η δράση τους συνίσταται στην παρεμπόδιση ή στην καθυστέρηση της ωοθυλακιορρηξίας.

Η επείγουσα αντισύλληψη αποτελεί έκτακτη μέθοδο αντισύλληψης, η οποία υστερεί κατά πολύ σε αποτελεσματικότητα εν συγκρίσει με τις περισσότερες συνήθειες μεθόδους αντισύλληψης, όπως τα συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά, τα δισκία που περιέχουν μόνο γεσταγόνο, καθώς και διάφορες μέθοδοι μακροχρόνιας δράσης, όπως τα ενδομήτρια σπειράματα και τα εμφυτεύματα.

Στις 16 Ιανουαρίου 2014, ο Οργανισμός Φαρμάκων της Σουηδίας απέστειλε κοινοποίηση παραπομπής βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK με αντικείμενο όλα τα σκευάσματα επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη ή UPA, ζητώντας από τη CHMP να γνωμοδοτήσει σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν. Ζητήθηκε επίσης από τη CHMP να αξιολογήσει το κατά πόσον η αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων επείγουσας αντισύλληψης επηρεάζεται από το σωματικό βάρος ή/και τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) των γυναικών.

Η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, τα οποία αντλήθηκαν από κλινικές δοκιμές, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, περιλαμβανομένων των απαντήσεων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ), σχετικά με την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη ή UPA, ιδίως σε σχέση με το αυξημένο σωματικό βάρος/τον υψηλό ΔΜΣ στις γυναίκες.

Λεβονοργεστρέλη (LNG)

Η λεβονοργεστρέλη είναι συνθετικό προγεσταγόνο. Όταν χρησιμοποιείται για επείγουσα αντισύλληψη, πρέπει να λαμβάνεται ένα δισκίο των 1,5 mg ή δύο δισκία των 0,75 mg μαζί. Το προϊόν ενδείκνυται για επείγουσα αντισύλληψη εντός 72 ωρών (3 ημερών) από τη σεξουαλική επαφή που πραγματοποιήθηκε χωρίς προφύλαξη ή την αποτυχία της αντισυλληπτικής μεθόδου, έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε περισσότερες από 100 χώρες σε ολόκληρο τον κόσμο και χρησιμοποιείται πάνω από μια 30ετία.

Στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία υπάρχουν οκτώ μελέτες με αντικείμενο σκευάσματα επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη.

Κατά τη φάση της υποβολής δεδομένων, παρουσιάστηκε ανάλυση τριών μελετών του ΠΟΥ (Von Hertzen et al., 1998 ¹ και 2002 ², Dada et al., 2010 ³), καθώς και ανάλυση δύο άλλων μελετών (Creinin et al., 2006 ⁴, Glasier et al., 2010 ⁵).

-
- 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.

Οι υπόλοιπες μελέτες υποβλήθηκαν ως μέρος της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας.

Τα δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές αξιολόγησης της επίδρασης του αυξημένου σωματικού βάρους/δείκτη μάζας σώματος στην αντισυλληπτική ικανότητα είναι περιορισμένα και αβέβαια. Στη μετανάλυση των τριών μελετών του ΠΟΥ, στην οποία μετείχαν κυρίως γυναίκες αφρικανικής και ασιατικής προέλευσης, δεν διαπιστώθηκε τάση μειωμένης αποτελεσματικότητας λόγω αυξημένου σωματικού βάρους/δείκτη μάζας σώματος (Πίνακας 1). Αντιθέτως, στις δύο συγκριτικές μελέτες των Creinin et al. (2006) και Glasier et al. (2010), στις οποίες μετείχαν ως επί το πλείστον γυναίκες καυκάσιας φυλής, παρατηρήθηκε ότι η αντισυλληπτική ικανότητα σε γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος ή ΔΜΣ ήταν μειωμένη (Πίνακας 2). Από τις δύο μετα-αναλύσεις αποκλείστηκαν περιπτώσεις λήψης του φαρμάκου 72 ώρες μετά τη σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις (μη προβλεπόμενη χρήση λεβονοργεστρέλης), καθώς και γυναίκες που είχαν περαιτέρω επαφές χωρίς προφύλαξη.

Πίνακας 1: Μετα-ανάλυση τριών μελετών του ΠΟΥ (Von Hertzen et al., 1998 και 2002, Dada et al., 2010)

ΔΜΣ (kg/m ²)	Ελλιποβαρείς 0 - 18,5	Φυσιολογικές 18,5 - 25	Υπέρβαρες 25-30	Παχύσαρκες ≥ 30
Σύνολο N	600	3.952	1.051	256
Κυήσεις N	11	39	6	3
Ποσοστό κυήσεων	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Διάστημα εμπιστοσύνης	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Πίνακας 2: Μετα-ανάλυση των μελετών των Creinin et al., 2006 και Glasier et al., 2010

ΔΜΣ (kg/m ²)	Ελλιποβαρείς 0 - 18,5	Φυσιολογικές 18,5 - 25	Υπέρβαρες 25 - 30	Παχύσαρκες ≥ 30
Σύνολο N	64	933	339	212
Κυήσεις N	1	9	8	11
Ποσοστό κυήσεων	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Διάστημα εμπιστοσύνης	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα δεν επαρκούν αφενός ως προς την ποσότητα και αφετέρου ως προς την ακρίβειά τους για την εξαγωγή βέβαιων συμπερασμάτων σχετικά με το κατά πόσον η αποτελεσματικότητα επηρεάζεται αρνητικά από το αυξημένο σωματικό βάρος και τον ΔΜΣ. Για παράδειγμα, στην πρώτη ανάλυση οι κυήσεις που αναφέρθηκαν για τις παχύσαρκες γυναίκες (ΔΜΣ ≥ 30) ήταν τρεις, έναντι έντεκα στο πλαίσιο της δεύτερης ανάλυσης. Οι λόγοι απόκλισης των αποτελεσμάτων στις δύο μετα-αναλύσεις δεν είναι γνωστοί. Συνολικά, τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα δεν θεωρούνται επαρκώς αξιόπιστα για την τεκμηρίωση της ισχύουσας επισήμανσης περί μειωμένης αποτελεσματικότητας στις γυναίκες σωματικού βάρους άνω των 75 kg και περί μη αποτελεσματικότητας στις γυναίκες σωματικού βάρους άνω των 80 kg, η οποία περιλαμβάνεται επί του παρόντος στις πληροφορίες προϊόντος ενός φαρμακευτικού προϊόντος επείγουσας αντισύλληψης το οποίο περιέχει λεβονοργεστρέλη (Norlevo).

Τόσο η γυναικεία γονιμότητα όσο και η ικανότητα των σκευασμάτων επείγουσας αντισύλληψης να αποτρέψουν μια κύηση επηρεάζονται από πληθώρα παραγόντων, όπως ο χρόνος λήψης του σκευάσματος μετά τη σεξουαλική επαφή, η πιθανότητα σύλληψης, η εκ νέου σεξουαλική επαφή χωρίς προφύλαξη, η ηλικία, η εθνοτική προέλευση, προγενέστερες λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος, η ανδρική γονιμότητα, κ.λπ. Το γεγονός αυτό αποτυπώνεται στο πλήθος τιμών που λαμβάνει το προληπτικό κλάσμα στις μελέτες. Κατά συνέπεια, ακόμη και εάν από τις μελέτες προκύπτει μειωμένη

αντισυλληπτική ικανότητα των σκευασμάτων επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη στις γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος/ΔΜΣ, η δράση των σκευασμάτων δεν επηρεάζεται αποκλειστικά και μόνο από αυτόν τον παράγοντα, γεγονός που καθιστά δύσκολο τον προσδιορισμό μιας συγκεκριμένης οριακής τιμής σωματικού βάρους/ΔΜΣ πέραν της οποίας η δράση αναστέλλεται.

Το συμπέρασμα που εξήχθη εν γένει για τα σκευάσματα επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη είναι ότι τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του αυξημένου σωματικού βάρους/ΔΜΣ στην αντισυλληπτική ικανότητα είναι περιορισμένα.

Η CHMP πρότεινε ως πρόσφορο και σύνηθες μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου τη συμπερίληψη προειδοποίησης στην παράγραφο 4.4 της περίληψης χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ), ώστε να επισημανθούν οι ελλείψεις και η αβεβαιότητα των δεδομένων σχετικά με το ενδεχόμενο μειωμένης αποτελεσματικότητας σε γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος/ΔΜΣ. Επιπλέον, κρίθηκε σκόπιμο να συμπεριληφθούν στην παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ τα δεδομένα των δύο μετα-αναλύσεων. Οι πληροφορίες αυτές πρέπει επίσης να προστεθούν στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Επίσης, δεδομένου ότι τα περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποστηρίζουν με βεβαιότητα το συμπέρασμα περί μειωμένης αντισυλληπτικής δράσης σε γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης στο συγκεκριμένο στάδιο, κρίνεται δε σκόπιμη η διαγραφή από την παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ τυχόν πληροφοριών που αναφέρονται στη δράση συναρτήσει του σωματικού βάρους.

Ulipristal acetate (UPA)

Η ulipristal acetate (UPA) (30 mg) (ellaOne) είναι ένας συνθετικός ρυθμιστής υποδοχέων προγεστερόνης, ο οποίος λαμβάνεται από το στόμα και προσκολλάται στους ανθρώπινους υποδοχείς προγεστερόνης λόγω της υψηλής του συγγένειας προς αυτούς. Το προϊόν ενδείκνυται για επείγουσα αντισύλληψη εντός 120 ωρών (5 ημέρες) μετά από σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις ή αποτυχία της αντισυλληπτικής μεθόδου. Η UPA έχει εγκριθεί σε 73 χώρες και κυκλοφορεί επί μια 5ετία.

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στις αναλύσεις της δράσης της UPA σε σχέση με το βάρος/τον ΔΜΣ βασίζονται εν μέρει στις δύο προαναφερθείσες μελέτες για τη λεβονοργεστρέλη, σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513), καθώς και σε μια ανοιχτή μελέτη (HRA2914-509). Οι αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν ήταν παρόμοιες. Στην ομάδα που έλαβε UPA παρατηρήθηκε τάση αύξησης του αριθμού των κυήσεων σε γυναίκες με αυξημένο βάρος ή ΔΜΣ. Παρόλα αυτά, ο αριθμός των γυναικών στις οποίες βασίστηκαν οι αναλύσεις, ιδίως όσον αφορά την κατηγορία με το μεγαλύτερο σωματικό βάρος/ΔΜΣ, ήταν περιορισμένος, με αποτέλεσμα τη διεύρυνση και την αλληλοεπικάλυψη των ορίων του διαστήματος εμπιστοσύνης 95%.

Αν και οι αναλύσεις των δεδομένων από τις τρεις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές στις οποίες 2.098 γυναίκες έλαβαν UPA υποδεικνύουν μικρή επίδραση του σωματικού βάρους ή του ΔΜΣ στα ποσοστά κύησης, η ανοιχτή μελέτη (n=1.241) δεν υποδεικνύει τέτοια επίδραση. Από τα δεδομένα αυτά δεν προκύπτει στον γενικό πληθυσμό γυναικών με βεβαιότητα επίδραση του βάρους ή του ΔΜΣ στην αποτελεσματικότητα, αλλά ούτε και ειδικά στις υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες.

Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα και, κατ' επέκταση, στερούνται της ακρίβειας που απαιτείται για την εξαγωγή βέβαιων συμπερασμάτων σχετικά με το κατά πόσον η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου επηρεάζεται αρνητικά από το αυξημένο σωματικό βάρος και δείκτη μάζας σώματος.

Πίνακας 3: Μετα-ανάλυση τεσσάρων κλινικών μελετών με τη χρήση UPA

ΔΜΣ (kg/m²)	Ελλιποβαρείς 0 - 18,5	Φυσιολογικές 18,5 - 25	Υπέρβαρες 25 - 30	Παχύσαρκες 30 -
Σύνολο N	128	1.866	699	467
Κυήσεις N	0	23	9	12
Ποσοστό κυήσεων	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
Διάστημα εμπιστοσύνης 95 %	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 - 4,45

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι είναι σκόπιμη η συμπερίληψη προειδοποίησης στην παράγραφο 4.4 σχετικά με τον περιορισμένο αριθμό και την αβεβαιότητα των δεδομένων περί μειωμένης αποτελεσματικότητας σε γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος/ΔΜΣ, καθώς και σχετικά με την αναγκαιότητα λήψης επείγουσας αντισύλληψης κατόπιν σεξουαλικής επαφής χωρίς προφύλαξη, από όλες τις γυναίκες, ανεξαρτήτως σωματικού βάρους ή ΔΜΣ. Επίσης, κρίθηκε σκόπιμη η προσθήκη των δεδομένων των μετα-αναλύσεων στην παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ.

Οι πληροφορίες της ΠΧΠ πρέπει επίσης να συμπεριληφθούν στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Επιπλέον, η CHMP εκτιμά ότι η διενέργεια φαρμακοδυναμικής / φαρμακοκινητικής μελέτης μπορεί να συμβάλει στον περαιτέρω χαρακτηρισμό του κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας ως προς την αναστολή της ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος/ΔΜΣ. Δεδομένης της ανάγκης περαιτέρω χαρακτηρισμού αυτού του κινδύνου, συνιστάται θερμά στους ΚΑΚ να διερευνήσουν στο μέλλον τη φαρμακοδυναμική επίδραση (αναστολή της ωοθυλακιορρηξίας) της λεβονοργεστρέλης στις παχύσαρκες γυναίκες.

Γενικό συμπέρασμα

Για τα σκευάσματα επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη εξάγεται το γενικό συμπέρασμα ότι τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του αυξημένου σωματικού βάρους/ΔΜΣ στην αντισυλληπτική ικανότητα είναι περιορισμένα και ανακόλουθα. Στις τρεις μελέτες του ΠΟΥ (Von Hertzen et al., 1998 και 2002, Dada et al., 2010) δεν παρατηρήθηκε τάση μείωσης της αποτελεσματικότητας συναρτήσει του αυξημένου σωματικού βάρους/ΔΜΣ, ενώ στις δύο άλλες μελέτες (Creinin et al., 2006 και Glasier et al., 2010) παρατηρήθηκε μείωση της αντισυλληπτικής ικανότητας σε γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος/ΔΜΣ. Σε καμία από τις δύο μετα-αναλύσεις δεν εξετάστηκαν περιπτώσεις μη προβλεπόμενης χρήσης σκευασμάτων επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη, δηλαδή περιπτώσεις λήψης των σκευασμάτων 72 ώρες μετά τη συνουσία χωρίς προφύλαξη ή γυναίκες που προέβησαν εκ νέου σε σεξουαλική επαφή χωρίς προφύλαξη.

Όσον αφορά τα προϊόντα επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν UPA (ellaOne), εξήχθη το συμπέρασμα αφενός ότι τα δεδομένα που υποδεικνύουν μειωμένη αποτελεσματικότητα της ουσίας σε γυναίκες αυξημένου σωματικού βάρους είναι περιορισμένα και αβέβαια και, αφετέρου, ότι επείγουσα αντισύλληψη πρέπει να λαμβάνουν το συντομότερο δυνατόν μετά από σεξουαλική επαφή χωρίς προφύλαξη όλες οι γυναίκες.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη ή UPA παραμένει θετική για όλες τις γυναίκες, ανεξαρτήτως σωματικού βάρους/ΔΜΣ, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνημένων προειδοποιήσεων και αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη ή UPA.
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα δεδομένα που αντλήθηκαν από κλινικές δοκιμές, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, περιλαμβανομένων των απαντήσεων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ), σχετικά με την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη ή UPA, ιδίως σε σχέση με το υψηλό σωματικό βάρος/τον υψηλό ΔΜΣ των γυναικών.
- Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα και δεν καταδεικνύουν ότι το αυξημένο σωματικό βάρος μειώνει την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη ή UPA. Η επιτροπή κρίνει σκόπιμη τη συμπερίληψη των διαθέσιμων δεδομένων στις πληροφορίες προϊόντος, χωρίς όμως κάτι τέτοιο να συνοδεύεται στο παρόν στάδιο από περιορισμούς στη χρήση ανάλογα με το σωματικό βάρος / τον ΔΜΣ.
- Η επιτροπή έκρινε ότι, υπό το φως των δεδομένων που διατίθενται επί του παρόντος, η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη ή UPA είναι θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης προειδοποιήσεων και άλλων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος. Εν προκειμένω, υπάρχουν περιορισμένα πλην όμως αβέβαια δεδομένα τα οποία υποδεικνύουν πιθανότητα μειωμένης αποτελεσματικότητας αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε συνάρτηση με το αυξημένο σωματικό βάρος των γυναικών.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων επείγουσας αντισύλληψης που περιέχουν λεβονοργεστρέλη ή UPA παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνηθεισών προειδοποιήσεων και αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.