

II Lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Levonorgestreeli või ulipristaalatsetaati sisaldavate erakorraliste kontratseptiivide teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Erakorralisi kontratseptiive tohib kasutada soovimatu raseduse ennetamiseks pärast kaitsmata suguühet või kui rasestumisvastane meetod ei toimi. Erakorralised kontratseptiivid jagunevad levonorgestreeli (LNG) ja ulipristaalatsetaati (UPA) sisaldavateks erakorralisteks kontratseptiivideks ning nende toime põhineb ovulatsiooni pärssimisel ja/või edasi lükkamisel.

Erakorraliste kontratseptiivide kasutamine on juhumeetod, mis on palju vähem efektiivne kui enamik regulaarselt kasutatavaid rasestumisvastaseid vahendeid, nt kombineeritud hormoonkontratseptiivid, ainult gestageeni sisaldavad kontratseptiivid ning mitmed pika toimeajaga meetodid, näiteks emakasisesed vahendid ja implantaadid.

16. jaanuaril 2014 tegi Rootsi ravimiamet taotluse algatada direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohane esildismenetlus seoses kõigi LHGd või UPAd sisaldavate erakorraliste kontratseptiividega ning küsis inimravimite komitee arvamust, kas müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta. Inimravimite komiteel paluti hinnata, kas erakorraliste kontratseptiivide efektiivsust mõjutab naiste kehakaal ja/või kehamassiindeks (KMI).

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik kliiniliste uuringute, avaldatud kirjanduse ja turustamisjärgse kogemuse andmed, sealhulgas müügiloa hoidjate esitatud andmed, LNGd või UPAd sisaldavate rasestumisvastaste vahendite efektiivsuse kohta, eelkõige seose kohta naiste suure kehamassi/kehamassiindeksiga.

Levonorgestreel (LNG)

LNG on sünteetiline progestageen. Erakorraliseks kontratseptsiooniks tuleb võtta üks 1,5 mg LNG tablett või korraga kaks 0,75 mg LNG tabletti. Need ravimid on näidustatud erakorraliseks kontratseptsiooniks 72 tunni jooksul (kolm ööpäeva) pärast kaitsmata suguühet või rasestumisvastase vahendi mittetoimimist ja need on heaks kiidetud kogu maailmas üle 100 riigis ning olnud kasutusel üle 30 aasta.

Avaldatud kirjanduses on olemas 8 asjakohast uuringut, mis käsitlevad LNGd sisaldavaid erakorralisi kontratseptiive.

Andmete esitamise ajal esitati kolme Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) uuringu (Von Hertzen *et al.*, 1998 ¹ ja 2002 ²; Dada *et al.*, 2010 ³) analüüs ja kahe muu uuringu (Creinin *et al.*, 2006 ⁴; Glasier *et al.*, 2010 ⁵) analüüs.

Ülejäänud uuringud esitati avaldatud kirjandusena.

Andmed, mis pärinevad kliinilistest uuringutest, milles hinnati suure kehamassi/kehamassiindeksi mõju kontratseptiivi efektiivsusele, on piiratud ja mittetäielikud. Kolme peamiselt Aafrika ja Aasia naiste osalusel toimunud WHO uuringut hõlmanud metaanalüüsis ei täheldatud kehamassi/kehamassiindeksi suurenemise korral efektiivsuse vähenemise trendi (tabel 1). Vastupidi, kahes võrdusuuringus –

- 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.

Creinin *et al.* (2006) ja Glasier *et al.* (2010) –, kus osalesid peamiselt euroopiidsed naised, täheldati kehamassi või kehamassiindeksi suurenemise korral vähenenud efektiivsust (tabel 2). Mõlemast metaanalüüsist jäeti välja hilisem manustamine kui 72 tundi pärast kaitsmata suguühet (st LNG mittenäidustatud kasutamine) ja naised, kellel oli veel kaitsmata suguüheteid.

Tabel 1. Kolme WHO uuringu (von Hertzen *et al.*, 1998 ja 2002; Dada *et al.*, 2010) metaanalüüs

KMI (kg/m ²)	Alakaal 0...18,5	Normaalkaal 18,5...25	Ülekaal 25...30	Rasvumine ≥ 30
Arv kokku	600	3952	1051	256
Raseduste arv	11	39	6	3
Rasestumismäär	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Usaldusvahemik	0,92...3,26	0,70...1,35	0,21...1,24	0,24...3,39

Tabel 2. Uuringute Creinin *et al.* (2006) ja Glasier *et al.* (2010) metaanalüüs

KMI (kg/m ²)	Alakaal 0...18,5	Normaalkaal 18,5...25	Ülekaal 25...30	Rasvumine ≥ 30
Arv kokku	64	933	339	212
Raseduste arv	1	9	8	11
Rasestumismäär	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Usaldusvahemik	0,04...8,40	0,44...1,82	1,02...4,60	2,62...9,09

Praegu on andmed liiga piiratud ja seepärast ebapiisava täpsusega, et järeldada lõplikult, kas suurenenud kehakaal ja kehamassiindeks mõjutavad efektiivsust negatiivselt; näiteks rasvumise kategoorias (KMI ≥30) teatati esimeses analüüsis 3 ja teises 11 juhtumist. Ei ole teada, mis põhjustab metaanalüüsides vastuolulised tulemused. Kokkuvõttes ei saa olemasolevaid andmeid pidada piisavalt tugevaks, et toetada praegust väidet väiksema efektiivsuse kohta üle 75 kg kehamassiga naistel ja ebaefektiivsuse kohta üle 80 kg kehamassiga naistel, nagu on praegu märgitud ühe LNGd sisaldava erakorralise kontratseptiivi (Norlevo) ravimiteabes.

Naise viljakust ja erakorraliste kontratseptiivide omadust ennetada rasedust mõjutavad mitu tegurit, näiteks erakorralise kontratseptiivi manustamise ajastus seoses suguühete, viljastumise tõenäosus, edasised kaitsmata suguühete, vanus, etniline päritolu, varasemad suguelundite infektsioonid ja mehe viljakus. See kajastub uuringute väga erinevates hinnangutes, millised olid ennetatud fraktsioonid. Isegi kui mõne uuringu andmed osutavad LNGd sisaldavate erakorraliste kontratseptiivide väiksemale efektiivsusele raseduse ennetamisel suurema kehamassiga/kehamassiindeksiga naistel, on seepärast see ainult üks efektiivsust mõjutavatest teguritest ja raske on määrata kehamassi/kehamassiindeksi kindlat piiri, millest alates efektiivsus puudub.

LNGd sisaldavate erakorraliste kontratseptiivide korral on üldjäreldus, et andmed suure kehamassi/kehamassiindeksi mõju kohta kontratseptiivi efektiivsusele on piiratud.

Inimravimite komitee tegi ettepaneku, et hoiatus ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 on asjakohane rutiinne riskiminimeerimismeede, mille eesmärk on teavitada, et olemasolevad andmed efektiivsuse võimaliku vähenemise kohta suure kehamassiga/kehamassiindeksiga naistel on piiratud ja mittetäielikud. Samuti tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 5.1 esitada mõlema metaanalüüsi andmed. See teave peab sisalduma ka pakendi infolehel. Et olemasolevad piiratud andmed ei toeta kindlalt järeldust, et nende kontratseptiivne toime on suure kehamassiga naistel väiksem, ei soovitata selles etapis annust kohandada ning toime ja kehamassi seosele viitav mis tahes teave, mis on juba lisatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.2, tuleb kustutada.

Ulipristaalatsetaat (UPA)

Ulipristaalatsetaat (UPA) (30 mg) (ellaOne) on suukaudne sünteetiline progesteronireseptori modulaator, mille toime põhineb suure afiinsusega seandumisel inimprogesterooni retseptoriga. Ravim on näidustatud erakorraliseks kontratseptsiooniks 120 tunni (5 ööpäeva) jooksul pärast suguühet, mille ajal ei kasutatud rasestumisvastaseid vahendeid või rasestumisvastane vahend ei toiminud. UPA on heaks kiidetud kogu maailmas 73 riigis ja seda on turustatud viis aastat.

UPA toime ja kehamassi/kehamassiindeksi seost analüüsid kasutati andmeid, mis osaliselt põhinevad eespool nimetatud kahel LNG uuringul ja ühel randomiseeritud kontrollitud uuringul (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513) ning ühel avatud uuringul (HRA2914-509). Analüüsid olid sarnased. UPA rühmas täheldati suurema kehamassi või kehamassiindeksi korral suuremat rasestumiste arvu. Analüüsid põhinevad siiski piiratud arvul naistel, eelkõige suurima kehamassi/kehamassiindeksi kategoorias, mille tõttu on 95% usalduspiirid väga laiad ja kattuvad.

Kuigi 2098 UPAd saanud naise osalusel toimunud kolme randomiseeritud kontrollitud uuringu andmete analüüs osutab kehamassi või kehamassiindeksi nõrgale mõjule rasestumismäärade suhtes, ei viidanud avatud uuring (n=1241) sellisele mõjule. Nendest andmetest ei nähtu selget viidet kehamassi või kehamassiindeksi mõjule efektiivsuse suhtes üldiselt või konkreetsemalt ülekaaluliste või rasvunud naiste hulgas.

Praegu on andmed liiga piiratud ja seepärast ebapiisava täpsusega, et järeldada lõplikult, kas suurem kehakaal ja kehamassiindeks kahjustavad efektiivsust.

Tabel 3. UPA nelja kliinilise uuringu metaanalüüs

KMI (kg/m ²)	Alakaal 0...18,5	Normaalkaal 18,5...25	Ülekaal 25...30	Rasvumine ≥ 30
Arv kokku	128	1866	699	467
Raseduste arv	0	23	9	12
Rasestumismäär	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
95% usaldusvahemik	0,00...2,84	0,78...1,84	0,59...2,43	1,34...4,45

Inimravimite komitee järeldas, et hoiatus ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 on asjakohane, osutamaks, et olemasolevad andmed efektiivsuse võimaliku vähenemise kohta suure kehamassi/kehamassiindeksiga naistel on piiratud ja mittetäielikud ning kõiki naiste erakorralisi kontratseptiive tuleb võtta pärast kaitsmata suguühet niipea kui võimalik, olenemata naise kehamassist või kehamassiindeksist. Samuti tuleb metaanalüüsi andmed esitada ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 5.1.

See ravimi omaduste kokkuvõtte teave peab sisalduma ka pakendi infolehel.

Inimravimite komitee on ka seisukohal, et farmakodünaamika/farmakokineetika uuring võib anda teavet, mis võib aidata täpsemalt iseloomustada väiksema efektiivsuse riski suure kehamassiga/kehamassiindeksiga naistel ning ovulatsiooni pärssimist. Et seda riski on vaja kirjeldada täpsemalt, soovitatakse tungivalt, et müügilooa hoidjad uuriksid tulevikus LNG farmakodünaamilist toimet (ovulatsiooni pärssimist) ülekaalulistel naistel.

Üldised järeldused

LNGd sisaldavate erakorraliste kontratseptiivide korral on üldjäreldus, et andmed suure kehamassi/kehamassiindeksi mõju kohta kontratseptiivi efektiivsusele on piiratud ja vastuolulised. Kolmes WHO uuringus (Von Hertzen *et al.*, 1998 ja 2002; Dada *et al.*, 2010) ei täheldatud suurema kehamassi/kehamassiindeksi korral väiksemat efektiivsust, samas kui kahesmuus uuringus (Creinin *et al.*, 2006 ja Glasier *et al.*, 2010) täheldati suurema kehamassi või kehamassiindeksi korral väiksemat kontratseptiivset toimet. Mõlemast metaanalüüsist jäeti välja LNGd sisaldavate erakorraliste kontratseptiivide mittenäidustatud kasutamine, st manustamine hiljem kui 72 tundi pärast kaitsmata suguühet ja naised, kellel oli veel kaitsmata suguüheteid.

UPAd sisaldavate erakorraliste kontratseptiivide (ellaOne) kohta järeldatakse, et piiratud ja mittetäielikud andmed osutavad naistel UPA võimalikule vähenenud efektiivsusele suurema kehamassi korral. Samuti tuleb kõiki naiste erakorralisi kontratseptiive võtta pärast kaitsmata suguühet niipea kui võimalik.

Kasulikkuse ja riski tasakaal

Komitee järeldas, et LNGd või UPAd sisaldavate erakorraliste kontratseptiivide kasulikkuse ja riski tasakaal on kõigil naistel jätkuvalt positiivne, olenemata kehamassist/kehamassiindeksist, kui ravimiteabes esitatakse kokku lepitud hoiatused ja tehakse vastavad muudatused.

Müügiloa tingimuste muutmise alused

Arvestades, et

- Inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildist LNGd või UPAd sisaldavate erakorraliste kontratseptiivide kohta.
- Komitee vaatas läbi kõik kliiniliste uuringute, avaldatud kirjanduse ja turustamisjärgse kogemuse andmed, sealhulgas müügiloa hoidjate esitatud andmed, LNGd või UPAd sisaldavate rasedumisvastaste vahendite efektiivsuse kohta, eelkõige naiste suure kehamassi/kehamassiindeksi võimaliku mõju kohta.
- Komitee järeldas, et olemasolevad andmed on piiratud ega toeta lõplikku järeldust, et suurema kehamassi korral on LNGd või UPAd sisaldavate erakorraliste kontratseptiivide efektiivsus väiksem. Olemasolevad andmed tuleb lisada ravimiteabesse, kuid praegu ei soovitata lisada kehamassil/kehamassiindeksil põhinevaid kasutuspiiranguid.
- Komitee leidis, et praegu olemasolevaid andmeid arvestades on LNGd või UPAd sisaldavate erakorraliste kontratseptiivide kasulikkuse ja riski tasakaal soodne, kui ravimiteabesse lisatakse hoiatused ja tehakse muud muudatused. Eelkõige osutavad piiratud ja mittetäielikud andmed, et suurema kehamassi korral võib olla nende ravimite efektiivsus väiksem.

Komitee järeldas seega, et LNGd või UPAd sisaldavate erakorraliste kontratseptiivide kasulikkuse ja riski tasakaal on jätkuvalt positiivne, kui ravimiteabes esitatakse kokkulepitud hoiatused ja tehakse vastavad muudatused.