

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältäviä jälkiehkäisytabletteja

Jälkiehkäisytabletteja voidaan käyttää ei-toivotun raskauden ehkäisemiseen suojaamattoman yhdynnän tai ehkäisymenetelmän pettämisen jälkeen. Jälkiehkäisytabletit voidaan jakaa levonorgestreelia (LNG:tä) ja ulipristaaliasetaattia (UPAa) sisältäviin valmisteisiin, ja ne vaikuttavat estämällä ja/tai viivästyttämällä ovulaatiota.

Jälkiehkäisyyn käyttö on tilapäinen menetelmä, joka on teholtaan paljon heikompi kuin useimmat säännöllisesti käytettävät ehkäisyvalmisteet, kuten yhdistelmäehkäisytabletit, vain keltarauhashormonia sisältävät tabletit ja erilaiset pitkävaikutteiset menetelmät, esimerkiksi kierukat ja ehkäisyimplantit.

Ruotsin lääkevirasto lähetti 16. tammikuuta 2014 ilmoituksen direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesta menettelystä, joka koskee kaikkia levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältäviä jälkiehkäisytabletteja, ja se pyysi lääkevalmistekomiteaa antamaan lausunnon siitä, tulisiko näiden valmisteiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan. Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin arvioimaan, vaikuttaako naisten paino ja/tai painoindeksi jälkiehkäisytablettien tehoon.

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki kliinisistä tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeen kertyneestä kokemuksesta saadut tiedot sekä myyntiluvan haltijoiden toimittamat vastaukset levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältävien jälkiehkäisytablettien tehosta etenkin naisten ylipainon tai suuren painoindeksin kannalta.

Levonorgestreeli (LNG)

Levonorgestreeli on synteettinen progestageeni. Jälkiehkäisyä varten on otettava yksi 1,5 mg levonorgestreelia sisältävä tabletti tai kaksi 0,75 mg levonorgestreelia sisältävää tablettia kerralla. Valmisteet on tarkoitettu jälkiehkäisyyn 72 tunnin (kolmen vuorokauden) kuluessa suojaamattomasta yhdynnästä tai ehkäisyyn pettämisestä. Ne on hyväksytty yli 100 maassa kautta maailman, ja niitä on käytetty yli 30 vuoden ajan.

Julkaistussa kirjallisuudessa on saatavana kahdeksan merkittävää tutkimusta levonorgestreelia sisältävistä jälkiehkäisytableteista.

Tietojen toimittamisen aikana tehtiin analyysi kolmesta WHO:n tutkimuksesta (Von Hertzen ja muut 1998 ¹ ja 2002 ²; Dada ja muut 2010 ³) ja kahdesta muusta tutkimuksesta (Creinin ja muut 2006 ⁴; Glasier ja muut 2010 ⁵).

Muut tutkimukset on toimitettu julkaistusta kirjallisuudesta.

Kliinisistä tutkimuksista on saatavana vähän tietoja, joissa arvioitiin korkean painon tai suuren painoindeksin vaikutusta ehkäisytehoon, mutta tietojen perusteella ei voida tehdä päätelmiä. Kolme WHO:n tutkimusta, joihin osallistui pääasiassa afrikkalaisia ja aasialaisia naisia, käsittävissä meta-

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.

analyysissä ei havaittu suuntausta, jonka mukaan teho heikkenisi painon lisääntyessä tai painoindeksin suurentuessa (taulukko 1). Sitä vastoin Creininin ja kollegoiden (2006) sekä Glasierin ja kollegoiden (2010) kahdessa vertailevassa tutkimuksessa, joissa oli enimmäkseen valkoihoisia naisia, havaittiin, että ehkäisyteho heikkeni painon lisääntyessä tai painoindeksin suurentuessa (taulukko 2).

Kummastakin meta-analyysistä jätettiin pois tapaukset, joissa jälkiesiintymistabletti oli otettu yli 72 tunnin kuluttua suojaamattomasta yhdynnästä (ts. levonorgestreelin käyttöohjeiden vastainen käyttö), ja naiset, jotka olivat olleet useita kertoja suojaamattomassa yhdynnässä. Taulukko 1: Meta-analyysi kolmesta WHO:n tutkimuksesta (Von Hertzen ja muut 1998 ja 2002; Dada ja muut 2010)

BMI (kg/m ²)	Alipaino 0–18,5	Normaalipaino 18,5–25	Ylipaino 25–30	Lihavuus ≥ 30
N yhteensä	600	3952	1051	256
N, raskaudet	11	39	6	3
Raskauksien määrä	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Luottamusväli	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

Taulukko 2: Meta-analyysi Creininin ja muiden (2006) sekä Glasierin ja muiden (2010) tutkimuksista

BMI (kg/m ²)	Alipaino 0–18,5	Normaalipaino 18,5–25	Ylipaino 25–30	Lihavuus ≥ 30
N yhteensä	64	933	339	212
N, raskaudet	1	9	8	11
Raskauksien määrä	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Luottamusväli	0,04–8,40	0,44–1,82	1,02–4,60	2,62–9,09

Tällä hetkellä tietoja on liian vähän ja ne ovat liian epätarkkoja, jotta voitaisiin tehdä varmoja päätelmiä siitä, vaikuttavatko normaalia suurempi paino ja suurentunut painoindeksi tehoon kielteisesti; esimerkiksi lihavuusluokassa (painoindeksi ≥30) ensimmäisessä analyysissä ilmoitettiin kolme raskautta ja toisessa yksitoista. Sitä, mikä näiden kummassakin meta-analyysissä saatujen ristiriitaisten tulosten selitys on, ei tiedetä. Kaiken kaikkiaan nykyisiä tietoja ei pidetä tarpeeksi vankkoina tukemaan nykyistä mainintaa, jonka mukaan teho heikkenee yli 75 kg painavilla naisilla ja että valmiste on tehoton yli 80 kg painavilla naisilla. Tämä maininta sisältyy yhden levonorgestreelia sisältävän jälkiesiintymisvalmisteen (Norlevo) tuotetietoihin tällä hetkellä.

Useat eri tekijät vaikuttavat naisen hedelmällisyyteen ja jälkiesiintymistablettien kykyyn ehkäistä raskaus. Tällaisia tekijöitä ovat esimerkiksi jälkiesiintymistabletin ottamisen ajoitus yhdyntään nähden, hedelmöitymisen todennäköisyys, suojaamattomien yhdyntöjen lukumäärä, ikä, etninen tausta, aikaisemmat sukupuolielinten infektiot, miehen hedelmällisyys jne. Tämä näkyy ehkäistyjen raskauksien fraktiota koskevien estimaattien laajassa vaihteluvälissä eri tutkimuksissa. Vaikka joistakin tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että levonorgestreelia sisältävät jälkiesiintymistabletit pystyvät ehkäisemään raskauksia heikommin naisilla, joiden paino tai painoindeksi on suuri, se on kuitenkin vain yksi tehoon vaikuttava tekijä, ja on vaikea määrittää sellaista raja-arvoa painolle tai painoindeksille, jolloin valmiste ei enää tehoa.

Yhteenvetona kaikista levonorgestreelia sisältävistä jälkiesiintymistableteista todettakoon, että tietoja suuren painon tai painoindeksin vaikutuksesta ehkäisytehoon on vain vähän.

Lääkevalmistekomitea ehdotti, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4. lisättävä varoitus olisi asianmukainen rutiininomainen riskinpienentämistoimi, jonka avulla voidaan ilmaista, että mahdollisesti heikommasta ehkäisytehosta naisilla, joiden paino tai painoindeksi on suuri, on joitakin tietoja, joiden

perusteella ei kuitenkaan voida tehdä päätelmiä. Lisäksi valmisteyhteenvedon kohtaan 5.1 on lisättävä tiedot kahdesta meta-analyysistä. Nämä tiedot on lisättävä myös pakkausselosteeseen. Koska saatavilla olevat vähäiset tiedot eivät tue millään varmuudella päätelmää, että ehkäisyteho on heikompi ylipainoisilla naisilla, tässä vaiheessa ei suositella annoksen muuttamista, ja kaikki valmisteyhteenvedon kohtaan 4.2 nyt sisältyvät tiedot, joissa viitataan tehoon ja painoon, on poistettava.

Ulipristaaliasetaatti (UPA)

Ulipristaaliasetaatti (UPA) (30 mg) (ellaOne) on suun kautta otettava synteettinen progesteronireseptorin modulaattori, joka vaikuttaa suurella affiniteetilla tapahtuvan ihmisen progesteronireseptoriin sitoutumisen kautta. Valmiste on tarkoitettu jälkiehkäisyyn 120 tunnin (viiden vuorokauden) kuluessa suojaamattomasta yhdynnästä tai ehkäisymenetelmän pettämisestä. Ulipristaaliasetaatti on hyväksytty 73 maassa kautta maailman, ja se on ollut markkinoilla viisi vuotta.

Tiedot, joita käytettiin analyyseissa, jotka koskivat ulipristaaliasetaatin tehoa suhteessa painoon tai painoindeksiin, perustuvat osin samoihin tutkimuksiin eli edellä mainittuihin kahteen levonorgestreelitutkimukseen, ja yhteen satunnaistettuun kontrolloituun tutkimukseen (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513) ja avoimeen tutkimukseen (HRA2914-509). Toteutetut analyysit olivat samanlaisia. Ulipristaaliasetaattiryhmässä havaittiin suuntaus, jonka mukaan raskauksien määrä lisääntyi painon tai painoindeksin suurentuessa. Analyysit perustuvat kuitenkin pieneen tutkimushenkilöjoukkoon etenkin suurimmissa paino-/painoindeksiluokissa, minkä vuoksi 95 prosentin luottamusrajat ovat hyvin laajat ja limittäiset.

Kolmen satunnaistetun tutkimuksen, joihin osallistui 2 098 ulipristaaliasetaattia saanutta naista, aineiston analyyseissa havaittiin, että painolla tai painoindeksillä on pieni vaikutus raskauksien määrään, mutta avoimessa tutkimuksessa (n=1 241) tällaista vaikutusta ei havaittu. Näiden tietojen perusteella ei ole selviä viitteitä siitä, että paino tai painoindeksi vaikuttaisi tehoon yleensä tai erityisesti ylipainoisilla tai lihavilla naisilla.

Tällä hetkellä tietoja on liian vähän ja ne ovat siksi liian epätarkkoja, jotta voitaisiin tehdä varmoja päätelmiä siitä, vaikuttavatko suurempi paino ja painoindeksi tehoon kielteisesti.

Taulukko 3: Meta-analyysi neljästä kliinisestä tutkimuksesta, joissa tarkasteltiin ulipristaaliasetaattia

BMI (kg / m²)	Alipaino 0–18,5	Normaalipaino 18,5–25	Ylipaino 25–30	Lihavuus 30–
N yhteensä	128	1866	699	467
N, raskaudet	0	23	9	12
Raskauksien määrä	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
95 %:n luottamusväli	0,0–2,84	0,78–1,84	0,59–2,43	1,3–4,45

Lääkevalmistekomitea katsoi, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 lisättävä varoitus riittäisi osoittamaan, että on vähän tietoja, joiden mukaan teho on mahdollisesti heikompi naisilla, joiden paino tai painoindeksi on suuri, mutta niiden perusteella ei voida tehdä päätelmiä, ja että kaikkien naisten on otettava jälkiehkäisytabletti mahdollisimman pian suojaamattoman yhdynnän jälkeen painosta tai painoindeksistä riippumatta. Lisäksi valmisteyhteenvedon kohdassa 5.1 on esitettävä tiedot meta-analyysistä.

Valmisteyhteenvedossa esitettävät tiedot on lisättävä myös pakkausselosteeseen.

Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoo, että farmakodynaamisesta/farmakokineettisestä tutkimuksesta voidaan saada jonkin verran tietoa, jonka avulla riskiä valmisteen heikommasta tehosta naisilla, joiden paino tai painoindeksi on suuri ja joiden ovulaatio on estynyt, voidaan luonnehtia tarkemmin. Kun otetaan huomioon tarve luonnehtia tätä riskiä tarkemmin, myyntiluvan haltijoita kehoitetaan painokkaasti tutkimaan tulevaisuudessa levonorgestreelin farmakodynaamista vaikutusta (ovulaation estämistä) lihavilla naisilla.

Johtopäätökset

Yhteenvetona kaikista levonorgestreelia sisältävistä jälkiekhäisytableteista todettakoon, että tietoja suuren painon tai painoindeksin vaikutuksesta ehkäisytehoon on vähän ja ne ovat epäyhtenäisiä. Kolmessa WHO:n tutkimuksessa (Von Hertzen ja muut 1998 ja 2002; Dada ja muut 2010) ei havaittu suuntausta, jonka mukaan teho heikkenisi painon tai painoindeksin suurentuessa, kun taas kahdessa muussa tutkimuksessa (Creinin ja muut 2006 sekä Glasier ja muut 2010) havaittiin, että ehkäisyteho oli heikempi painon tai painoindeksin suurentuessa. Kummastakin meta-analyysistä jätettiin pois levonorgestreelia sisältävien jälkiekhäisytablettien käyttöohjeiden vastainen käyttö eli tapaukset, joissa jälkiekhäisytabletti oli otettu yli 72 tunnin kuluttua suojaamattomasta yhdynnästä, ja naiset, jotka olivat olleet useita kertoja suojaamattomassa yhdynnässä.

Ulipristaaliasetaattia sisältävistä jälkiekhäisytableteista (ellaOne) todettakoon, että vaikka tietoja on vähän eikä niiden perusteella voida tehdä päätelmiä, ne kuitenkin viittaavat siihen, että ulipristaaliasetaatin teho saattaa heiketä naisen painon lisääntyessä. Kaikkien naisten on otettava jälkiekhäisytabletti mahdollisimman pian suojaamattoman yhdynnän jälkeen.

Hyöty-riskisuhde

Komitea katsoi, että levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältävien jälkiekhäisytablettien hyöty-riskisuhde on edelleen suotuista kaikilla naisilla painosta tai painoindeksistä riippumatta, mutta tuotetietoihin on lisättävä varoituksia ja tehtävä muut nyt sovitut muutokset.

Perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea aloitti levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältäviä jälkiekhäisylääkevalmisteita koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.
- Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki kliinisistä tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeen kertyneestä kokemuksesta saadut tiedot sekä myyntiluvan haltijoiden toimittamat vastaukset levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältävien jälkiekhäisytablettien tehosta etenkin naisten ylipainon tai suuren painoindeksin kannalta.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että saatavilla on vain vähän tietoja, eivätkä ne tue ehdotonta päätelmää siitä, että ylipaino vähentäisi levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältävien jälkiekhäisytablettien tehoa. Saatavissa olevat tiedot tulee lisätä tuotetietoihin, mutta tässä vaiheessa ei suositella painoon tai painoindeksiin perustuvia käyttörajoituksia.
- Komitea totesi, että kun otetaan huomioon nyt saatavissa olevat tiedot, levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältävien jälkiekhäisytablettien hyöty-riskisuhde on suotuista, kunhan tuotetietoihin lisätään varoituksia ja muita muutoksia. Erityisesti on mainittava, että on olemassa tietoja, jotka viittaavat siihen, että näiden lääkevalmisteiden teho voi olla heikempi

naisilla, joiden paino on normaalia suurempi, mutta tietoja on vähän eikä niiden perusteella voida tehdä päätelmiä.

Näin ollen komitea katsoi, että levonorgestreelia tai ulipristaaliasetaattia sisältävien jälkiehkäisytablettien hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, mutta tuotetietoihin on lisättävä varoituksia ja tehtävä muut nyt sovitut muutokset.