

## **Dodatak II**

### **Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje proizvoda u promet**

## Znanstveni zaključci

### Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene hitnih kontracepcijskih lijekova koji sadrže levonorgestrel ili ulipristal acetat

Hitni kontraceptivi mogu se koristiti za sprječavanje neželjene trudnoće nakon nezaštićenog seksualnog odnosa ili u slučaju neuspješnosti kontracepcijske metode. Hitni kontraceptivi mogu se podijeliti na hitne kontraceptive koji sadrže levonorgestrel (LNG) i ulipristal acetat (UPA), a djeluju inhibirajući ili/i odgađajući ovulaciju.

Primjena hitne kontracepcije je privremena metoda koja je manje učinkovita u usporedbi s kontracepcijskim proizvodima koji se koriste na redovitoj bazi, primjerice hormonalni kontraceptivi, tablete koje sadrže samo gestagen i različite dugodjelujuće metode poput proizvoda koji se ugrađuju u rodnicu i implantata.

Dana 16. siječnja 2014., Švedska agencija uputila je obavijest o postupku upućivanja sukladno članku 31. Direktive 2001/83 EZ vezano uz sve hitne kontraceptive koji sadrže LNG ili UPA tražeći od CHMP njihovo mišljenje o tome trebaju li se odobrenja za stavljanje lijekova u promet zadržati, izmijeniti, suspendirati ili povući. Od CHMP-a je zatraženo da ocjeni utječe li tjelesna težina i/ili indeks tjelesne mase (BMI) u žena na djelotvornost hitnih kontraceptiva.

CHMP je pregledao sve podatke dostupne iz kliničkih ispitivanja, objavljene literature, postmarketinškog iskustva, uključujući i odgovore dostavljene od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (nositelja odobrenja), o djelotvornosti hitnih kontracepcijskih proizvoda koji sadrže LNG ili UPA, posebice u odnosu na tjelesnu težinu/BMI u žena.

### Levonorgestrel (LNG)

LNG je sintetički progestagen. Za potrebe hitne kontracepcije potrebno je uzeti jednu tabletu od 1,5 mg LNG-a ili dvije tablete od 0,75 mg LNG-a najednom. Lijekovi su indicirani za hitnu kontracepciju unutar 72 sata (3 dana) od nezaštićenog seksualnog odnosa ili neuspješne kontracepcije, te su odobreni u više od 100 država širom svijeta i koriste se dulje od 30 godina.

U javno objavljenoj literaturi dostupno je osam relevantnih ispitivanja provedenih s kontraceptivima koji sadrže LNG.

U sklopu podnošenja podataka, na analizu su dostavljena tri ispitivanja WHO-a (Von Hertzen et al., 1998. <sup>1</sup> i 2002. <sup>2</sup>; Dada et al., 2010. <sup>3</sup>) kao i analiza dva druga ispitivanja (Creinin et al., 2006. <sup>4</sup>; Glasier et al., 2010. <sup>5</sup>).

Ostala su ispitivanja dostavljena u obliku objavljene literature.

Postoje skromni i neuvjerljivi podaci iz kliničkih ispitivanja koji ocjenjuju djelovanje povišene tjelesne težine/visokog BMI-a na djelotvornost kontraceptiva. U meta-analizi koja je obuhvatila tri WHO ispitivanja, koja su primarno provedena na afrikankama i azijatkinjama, nije uočen trend u smanjivanju djelotvornosti s povećavanjem tjelesne težine/BMI (tabela 1.). Nasuprot tome, u dva usporedba ispitivanja provedena od strane Creinin i kolega (2006.) te Glasier i kolega (2010.), koja su

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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.

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

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

prvenstveno obuhvaćala bjelkinje, uočena je smanjena učinkovitost kontraceptiva u slučaju povećane tjelesne težine ili povišenog BMI (tabela 2). Obje meta-analize isključuju unos lijeka nakon 72 sata nakon nezaštićenog odnosa (odnosno uporaba LNG-a mimo indikacija) i u žena koje i dalje prakticiraju nezaštićene seksualne odnose.

Tabela 1.: Meta-analiza tri WHO ispitivanja (Von Hertzen et al., 1998. i 2002.; Dada et al., 2010.)

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Premala težina 0 - 18,5	Normalno 18,5-25	Prekomjerna težina 25-30	Gojaznost ≥ 30
N ukupno	600	3952	1051	256
N trudnoće	11	39	6	3
Stopa trudnoća	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Pouzdanost Interval	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tabela 2: Meta-analiza ispitivanja Creinin et al., 2006. i Glasier et al., 2010.

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Premala težina 0 - 18,5	Normalno 18,5-25	Prekomjerna težina 25-30	Gojaznost ≥ 30
N ukupno	64	933	339	212
N trudnoće	1	9	8	11
Stopa trudnoća	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Pouzdanost Interval	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

Podaci su trenutno preskromni te su stoga nedovoljno precizni za donošenje konačnih zaključaka o negativnom utjecaju na djelotvornost koji je posljedica povišene tjelesne težine i BMI-a; primjerice u slučaju kategorije gojaznih žena (BMI ≥30) prijavljene su tri trudnoće u prvoj analizi, te jedanaest trudnoća u drugoj. Nije poznato pojašnjenje za ove kontradiktorne rezultate u obje meta analize. Sveukupno, aktualni podaci se ne smatraju dovoljno čvrstim kako bi se podržale aktualne preporuke za smanjenu djelotvornost u žena s tjelesnom težinom većom od 75 kg i nedjelotvornosti u žena s tjelesnom težinom većom od 80 kg kako je trenutno uključeno u informacije o proizvodu jednog hitnog kontraceptiva koji sadrži LNG (Norlevo).

Na žensku plodnost utjecaj ima cijeli raspon različitih čimbenika, a sposobnost hitnih kontraceptiva za sprječavanje trudnoće, primjerice pravovremeni unos hitnog kontracepcijskog sredstva u odnosu na seksualni odnos, izglednost začeca, daljnji nezaštićeni odnosi, dob, etnička pripadnost, prethodne infekcije genitalnog trakta, muška plodnost, itd. Ovo se odražava na veliki raspon procjena spriječene frakcije diljem različitih ispitivanja. Stoga, čak i kada podaci iz različitih ispitivanja ukazuju na smanjenu sposobnost kontraceptiva koji sadrže LNG u sprječavanju trudnoća u žena povišene tjelesne težine /BMI-a, to je samo jedan čimbenik koji utječe na djelovanje te je teško definirati određenu graničnu vrijednost za tjelesnu težinu/BMI, u kojoj djelovanje nije prisutno.

U slučaju svih hitnih kontraceptiva koji sadrže LNG može se zaključiti da postoje skromni podaci o djelovanju povišene tjelesne težine/povišenog BMI-a na djelotvornost kontraceptiva.

CHMP je predložio da je upozorenje u odjeljku 4.4 sažetka opisa svojstva lijeka (SPC-a) odgovarajuća rutinska mjera za smanjivanje rizika kako bi se prikazalo da su dostupni samo skromni i neuvjerljivi podaci o mogućem smanjenom djelovanju u žena s povišenom tjelesnom težinom/BMI-om. Nadalje, podaci obje meta-analize moraju se prikazati u odjeljku 5.1 SPC-a. Ova informacija treba biti navedena

i u uputi lijeka. Nadalje, budući da skromni dostupni podaci ne podržavaju s određenom dozom sigurnosti zaključak da je njihovo kontracepcijsko djelovanje smanjeno u žena s povišenom tjelesnom težinom, u ovoj fazi se ne preporuča prilagođavanje doze, a bilo koje informacije koje su već uključene u odjeljku 4.2. SPC-a, koje navode povezanost djelovanja i tjelesne težine, moraju se ukloniti.

### Ulipristal acetat (UPA)

Ulipristal acetat (UPA) (30 mg) (ellaOne) jest oralni sintetički modulator receptora progesterona, koji djeluje zahvaljujući velikoj sklonosti vezivanja na ljudski receptor progesterona. Lijek je indiciran za hitne slučajeve kontracepcije unutar 120 sati (5 dana) od nezaštićenog seksualnog odnosa ili neuspješne kontracepcije. UPA je odobren u 73 države širom svijeta te je na tržištu pet godina.

Podaci korišteni u analizama djelovanja UPA u odnosu na tjelesnu težinu/BMI djelomično se temelje na istim ispitivanjima dva prethodno navedena ispitivanja za LNG, te druga randomizirana kontrolirana ispitivanja (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513) kao i otvorenom ispitivanju (HRA2914-509). Provedene su slične analize. Uočen je trend u grupi koja je uzimala UPA s povećanim brojem trudnoća u slučaju povišene tjelesne mase ili povišenog BMI-a. No, analize se temelje na ograničenom broju žena, posebice u kategorijama s najvišom tjelesnom težinom/BMI-om, što posljedično rezultira vrlo širokim i preklapajućim 95% ograničenjima pouzdanosti.

Iako analize podataka iz tri randomizirana kontrolirana ispitivanja, u kojih je 2.098 žena primilo UPA ukazuju na slabo djelovanje tjelesne težine ili BMI-a na stope trudnoće, otvoreno ispitivanje (n=1,241) nije indikativno za takvo djelovanje. Iz ovih podataka nema jasne indikacije djelovanja tjelesne težine ili BMI-a na djelotvornost općenito ili posebice među ženama s prekomjernom težinom ili gojaznim ženama.

Podaci su trenutno preskromni te stoga nisu dovoljno precizni kako bi se definirali zaključci je li povišenje tjelesne težine i BMI-a negativno utjecalo na djelotvornost.

Tabela 3: Meta-analiza četiri klinička ispitivanja provedena s UPA

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Premala težina 0 - 18,5	Normalno 18,5-25	Prekomjerna težina 25-30	Gojaznost ≥ 30
<b>N ukupno</b>	128	1866	699	467
<b>N trudnoće</b>	0	23	9	12
<b>Stopa trudnoća</b>	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
<b>Pouzdanost Interval</b>	0,00 – 2,84	0,78 – 1,84	0,59 – 2,43	1,34 - 4,45

CHMP je zaključio da je upozorenje u odjeljku 4.4 sažetka opisa svojstva lijeka (SPC-a) odgovarajuće jer navodi indikaciju za skromne i neuvjerljive podatke dostavljene u vezi s mogućim smanjenim djelovanjem u žena s povišenom tjelesnom težinom/BMI-om te da se u svih žena hitna kontracepcija mora uzeti što je prije moguće nakon nezaštićenog odnosa, bez obzira na tjelesnu težinu ili BMI žene. Nadalje, podaci obje meta-analize moraju se prikazati u odjeljku 5.1 SPC-a.

Ova informacija iz SPC-a treba biti navedena i u uputi lijeka.

Nadalje, CHMP je mišljenja da provođenje farmakodinamičkog/farmakokinetičkog (FD/FK) ispitivanja može pružiti informacije koje mogu pomoći u daljnjem karakteriziranju rizika smanjene djelotvornosti u žena s prekomjernom tjelesnom težinom/BMI-om i inhibicijom ovulacije. Uzimajući u obzir potrebu

za daljnjom karakterizacijom ovog rizika, nositelji odobrenja izričito su preporučili istraživanje farmakodinamičkog djelovanja (inhibicije ovulacije) LNG-a u gojaznih žena u buduće.

### **Ukupan zaključak**

Općenit zaključak za hitne kontraceptive koji sadrže LNG glasi da postoje skromni i neuvjerljivi podaci o djelovanju velike tjelesne težine/BMI-a na djelotvornost kontraceptiva. U tri ispitivanja provedena od strane WHO-a (Von Hertzen et al., 1998. i 2002.; Dada et al., 2010.) nije uočen trend za smanjenu djelotvornost s povišenom tjelesnom težinom/BMI-om, dok je u dva druga ispitivanja (Creinin et al., 2006. i Glasier et al., 2010.) uočena smanjena djelotvornost kontraceptiva s povišenjem tjelesne težine i BMI-om. Obje meta-analize isključile su primjenu hitnih kontraceptiva koji sadrže LNG mimo indikacije, odnosno unos nakon 72 sata nakon nezaštićenog odnosa i u žena koje su imale daljnje nezaštićene odnose.

U slučaju hitnih kontraceptiva koji sadrže UPA (ellaOne) zaključeno je da skromni i neuvjerljivi podaci ukazuju da postoji smanjena djelotvornost UPA u slučaju povišene tjelesne težine u žena. Nadalje, u svih se žena hitna kontracepcija mora uzeti što je prije moguće nakon nezaštićenog odnosa.

### **Omjer koristi i rizika**

Povjerenstvo je zaključilo da omjer koristi i rizika hitnih kontraceptiva koji sadrže LNG ili UPA ostaje pozitivan u svih žena bez obzira na tjelesnu težinu/BMI, što je predmetom usuglašenih upozorenja i izmjena u informacijama o proizvodu.

### **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Budući da

- je Povjerenstvo razmotrilo postupak sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EC za hitne kontraceptive koji sadrže LNG ili UPA.
- je Povjerenstvo pregledalo sve podatke dostupne iz kliničkih ispitivanja, objavljene literature, postmarketinškog iskustva, uključujući i odgovore dostavljene od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (nositelja odobrenja), o djelotvornosti hitnih kontracepcijskih proizvoda koji sadrže LNG ili UPA, posebice u odnosu na tjelesnu težinu/BMI u žena.
- je CHMP zaključio da su dostupni podaci skromni i ne podržavaju donošenje konačnih zaključaka da povišena tjelesna težina smanjuje djelotvornost hitnih kontraceptiva koji sadrže LNG ili UPA. Dostupni podaci moraju biti uključeni u informacije o proizvodu, no bez ograničenja u primjeni na temelju tjelesne težine/BMI-a kako je preporučeno u ovoj fazi.
- je Povjerenstvo zaključilo da je u svjetlu trenutno dostupnih podataka omjer koristi i rizika hitnih kontraceptiva koji sadrže LNG ili UPA povoljan, što je predmetom usuglašenih upozorenja i izmjena u informacijama o proizvodu. Posebice, skromni, no neuvjerljivi podaci ukazuju na mogućnost smanjene djelotvornosti ovih lijekova s povišenom tjelesnom težinom u žena.

Stoga je Povjerenstvo zaključilo da omjer koristi i rizika hitnih kontraceptiva koji sadrže LNG ili UPA ostaje pozitivan, što je predmetom usuglašenih upozorenja i izmjena u informacijama o proizvodu.