

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Mokslinės išvados

Skubios kontracepcijos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra levonorgestrelio arba ulipristalio acetato, mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Skubios kontracepcijos vaistus galima vartoti siekiant išvengti neplanuoto nėštumo po lytinių santykių be apsaugos priemonių arba po nesėkmingo apsaugos nuo nėštumo priemonės panaudojimo. Skubios kontracepcijos vaistus galima skirstyti į skubios kontracepcijos vaistus, kurių sudėtyje yra levonorgestrelio (LNG) ir kuriuose yra ulipristalio acetato (UPA), o veikdami jie slopina ir (arba) atitolina ovuliaciją.

Skubi kontracepcija yra tik retkarčiais taikomas apsaugos nuo nėštumo būdas, kuris yra daug mažiau veiksmingas nei dauguma nuolat vartojamų (naudojamų) kontracepcijos preparatų, t. y. sudėtiniai hormoniniai preparatai, tabletės, kurių sudėtyje yra tik gestageno, ir įvairios ilgalaikės priemonės, pvz., gimdos spiralės ir implantai.

2014 m. sausio 16 d. Švedijos agentūra nusiuntė pranešimą dėl Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatyto kreipimosi dėl visų skubios kontracepcijos vaistų, kurių sudėtyje yra LNG arba UPA, prašydama Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti ar keisti šių preparatų rinkodaros leidimų, sustabdyti jų galiojimo, ar šiuos rinkodaros leidimus reikėtų palikti. CHMP buvo paprašyta įvertinti, ar skubios kontracepcijos vaistų veiksmingumas nepriklauso nuo moterų kūno svorio ir (arba) kūno masės indekso (KMI).

Komitetas peržiūrėjo visus klinikinių tyrimų, literatūroje publikuotus, po vaistų pateikimo rinkai surinktus duomenis, įskaitant rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus atsakymus, apie skubios kontracepcijos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra LNG arba UPA, veiksmingumą, visų pirma susijusius su dideliu moterų svoriu ir (arba) KMI.

Levonorgestrelis (LNG)

LNG yra sintetinis progestagenas. Skubios kontracepcijos tikslais reikia išgerti vieną 1,5 mg LNG tabletę arba sykiu išgerti dvi 0,75 mg LNG tabletes. Pagal skubios kontracepcijos indikaciją šiuos preparatus reikia vartoti praėjus ne daugiau kaip 72 valandoms (3 paroms) po lytinių santykių be apsaugos priemonių arba po nesėkmingo apsaugos nuo nėštumo priemonės panaudojimo; jie patvirtinti daugiau kaip 100 pasaulio šalių ir vartojami per 30 metų.

Viešai prieinamoje literatūroje aprašyti aštuoni su šiais preparatais susiję tyrimai, kurių metu buvo vartojami skubios kontracepcijos vaistai su LNG.

Kartu su duomenimis buvo pateikta trijų PSO tyrimų (*Von Hertzen et al.*, 1998¹ ir 2002²; *Dada et al.*, 2010³) analizė ir dar dviejų tyrimų (*Creinin et al.*, 2006⁴; *Glasier et al.*, 2010⁵) analizė.

Kiti tyrimai buvo pateikti publikuotos literatūros forma.

Duomenys, surinkti atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose buvo vertinamas didelio kūno svorio ir (arba) KMI poveikis kontraceptiniam veiksmingumui, yra negausūs ir kelia tam tikrų abejonių. Atliekant minėtų trijų PSO tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiausiai afrikietės ir azijietės, metaanalizę, didėjant

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.

moterų kūno svoriui ir (arba) KMI, jokių veiksmingumo mažėjimo tendencijų nepastebėta (1 lentelė). Tačiau atliekant minėtus du palyginamuosius (*Creinin et al*, 2006 ir *Glasier et al*, 2010) tyrimus, kuriuose dalyvavo daugiausia kaukazičių rasės moterys, didėjant moterų kūno svoriui arba KMI, kontraptinis veiksmingumas mažėjo (2 lentelė). Nei į vieną, nei į kitą metaanalizę nebuvo įtraukti tie atvejai, kai kontraptikas buvo vartojamas praėjus daugiau kaip 72 valandoms nuo lytinių santykių be apsaugos priemonių (t. y. LNG vartotas ne pagal nurodymus), ir moterys, kurios vėliau vėl turėjo lytinių santykių be apsaugos priemonių.

1 lentelė. Trijų PSO tyrimų (*Von Hertzen et al.*, 1998 ir 2002; *Dada et al.*, 2010) metaanalizė.

KMI (kg/m ²)	Nepakankamas svoris 0–18,5	Normalus svoris 18,5–25	Antsvoris 25–30	Nutukimas ≥ 30
Bendras skaičius	600	3952	1051	256
Nėštumo atvejų skaičius	11	39	6	3
Nėštumo atvejų rodiklis	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Pasikliautinis intervalas	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

2 lentelė. *Creinin et al.* (2006) ir *Glasier et al.* (2010) atliktų tyrimų metaanalizė.

KMI (kg/m ²)	Nepakankamas svoris 0–18,5	Normalus svoris 18,5–25	Antsvoris 25–30	Nutukimas ≥ 30
Bendras skaičius	64	933	339	212
Nėštumo atvejų skaičius	1	9	8	11
Nėštumo atvejų rodiklis	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Pasikliautinis intervalas	0,04–8,40	0,44–1,82	1,02–4,60	2,62–9,09

Šiuo metu turimų duomenų yra pernelyg mažai, todėl jie nepakankamai tikslūs, kad būtų galima padaryti galutines išvadas dėl didesnio kūno svorio ir KMI neigiamos įtakos veiksmingumui; pvz., nutukusių moterų grupėje (KMI ≥30) pirmoje analizėje buvo nustatyti trys nėštumo atvejai, o antroje – 11. Kokios priežastys lėmė prieštarigus šių metaanalizių rezultatus, nežinoma. Kartu šiuo metu turimi duomenys laikomi nepakankamai robusiais, kad remiantis jais būtų galima pritarti šiuo metu į vieno skubios kontraptijos vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra LNG (Norlevo), preparato informacinius dokumentus įtrauktai rekomendacijai dėl mažesnio šio preparato veiksmingumo, kai jį vartoja moterys, sveriančios daugiau kaip 75 kg, ir neveiksmingumo, kai jį vartoja moterys, sveriančios daugiau kaip 80 kg.

Įtakos moters vaisingumui ir skubios kontraptijos vaistų gebėjimui užkirsti kelią nėštumui turi keletas skirtingų veiksnių, pvz., laikas nuo lytinių santykių iki skubios kontraptijos vaisto išgėrimo, pastojimo tikimybė, vėlesni lytiniai santykiai be apsaugos priemonių, amžius, etninė kilmė, ankstesnės lytinių organų infekcijos, vyro vaisingumas ir kt. Skirtinguose tyrimuose tai atspindi labai įvairūs pacienčių, kurios išvengė nėštumo, įverčiai. Todėl net jei kai kurių tyrimų duomenys leidžia manyti,

kad skubios kontracepcijos vaistai, kurių sudėtyje yra LNG, ne tokie veiksmingi, kai juos vartoja moterys, kurių svoris ir (arba) KMI didesnis, tai tėra vienas iš veiksnių, turinčių įtaką skubios kontracepcijos vaistų poveikiui, ir nustatyti tam tikrą svorio ir (arba) KMI ribą, kurios neviršijus tokio poveikio nebūtų, sunku.

Apskritai dėl visų skubios kontracepcijos vaistų, kurių sudėtyje yra LNG, daroma išvada, kad duomenų apie didelio kūno svorio ir (arba) didelio KMI poveikį kontraceptiniam veiksmingumui yra pernelyg mažai.

CHMP nuomone, įspėjimas preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyriuje būtų tinkama įprasta rizikos mažinimo priemonė, siekiant užtikrinti, kad preparato informaciniuose dokumentuose būtų pateikta informacija, jog duomenų apie galimą mažesnę tokių kontraceptinių preparatų veiksmingumą, kai juos vartoja didelio kūno svorio ir (arba) KMI moterys, yra nedaug ir jie kelia tam tikrą abejonių. Be to, preparato charakteristikų santraukos 5.1 skyriuje turėtų būti pateikta informacija apie minėtas dvi metaanalizes. Ši informacija turėtų būti ir pakuotės lapelyje. Be to, kadangi turimais negausiais duomenimis negalima tvirtai pagrįsti išvados, jog šių vaistinių preparatų kontraceptinis veiksmingumas yra mažesnis, kai jį vartoja moterys, kurių kūno svoris yra didelis, šiame etape koreguoti jų dozės nerekomenduojama, o visą informaciją, kuri jau įtraukta į preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių ir kurioje užsimenama apie poveikį ir kūno svorį, reikėtų išbraukti.

Ulipristalio acetatas (UPA)

Ulipristalio acetatas (UPA) (30 mg) (ellaOne) yra per burną vartojamas sintetinis progesterono receptorių modulatorius, kuris veikdamas stipriai jungiasi prie žmogaus progesterono receptoriaus. Pagal skubios kontracepcijos indikaciją šį preparatą reikia vartoti praėjus ne daugiau kaip 120 valandų (5 paroms) po lytinių santykių be apsaugos priemonių arba nesėkmingo apsaugos nuo nėštumo priemonės panaudojimo. UPA patvirtintas 73 pasaulio šalyse, ir juo prekiaujama penkerius metus.

UPA poveikio analizėse naudoti su svoriu ir (arba) KMI susiję duomenys iš dalies pagrįsti tais pačiais tyrimais: dviem pirmiau minėtais LNG tyrimais ir dar vienu atsitiktinių imčių kontroliuojamu tyrimu (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513), taip pat atviro gydymo modelio tyrimu (HRA2914-509). Buvo atliktos panašios analizės. UPA grupėje, didėjant moterų svoriui arba KMI, buvo nustatyta nėštumo atvejų skaičiaus didėjimo tendencija. Tačiau į šias analizes buvo įtraukta nedaug moterų, ypač moterų iš didžiausio svorio ir (arba) KMI grupių, dėl to 95 % pasikliautinieji intervalai yra labai platūs ir iš dalies sutampa.

Nors iš minėtų trijų atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, kurių metu 2 098 moterys vartojo UPA, analizių matyti, kad kūno svoris arba KMI turi nedidelį poveikį nėštumo atvejų rodikliams, atlikus atviro gydymo modelio tyrimą (n=1 241), tokio poveikio nenustatyta. Atsižvelgiant į šiuos duomenis, aiškių požymių, kurie patvirtintų, kad svoris ar KMI turi poveikį kontraceptinių vaistų veiksmingumui apskritai arba tik antsvorį turinčių ar nutukusių moterų populiacijoje, nėra.

Šiuo metu turimų duomenų yra pernelyg mažai, todėl jie nepakankamai tikslūs, kad būtų galima padaryti galutines išvadas dėl didesnio kūno svorio ir KMI neigiamos įtakos veiksmingumui.

3 lentelė. Keturių klinikinių tyrimų, kurių metu vartotas UPA, metaanalizė.

KMI (kg / m ²)	Nepakankamas svoris 0–18,5	Normalus svoris 18,5–25	Antsvoris 25–30	Nutukimas 30 ir daugiau
Bendras skaičius	128	1866	699	467
Nėštumo atvejų skaičius	0	23	9	12
Nėštumo atvejų rodiklis	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
95 % pasikliautinis intervalas	0,00–2,84	0,78–1,84	0,59–2,43	1,34–4,45

CHMP priėjo prie išvados, kad įspėjimo preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyriuje pakaktų, siekiant užtikrinti, kad preparato informaciniuose dokumentuose būtų pateikta informacija, jog duomenų apie galimą mažesnę tokių kontraceptinių preparatų veiksmingumą, kai juos vartoja didelio kūno svorio ir (arba) KMI moterys, yra nedaug ir jie kelia tam tikrą abejonių, ir jog nepaisant kūno svorio ar KMI, visos moterys skubios kontracepcijos vaistus turėtų išgerti praėjus kuo mažiau laiko nuo lytinių santykių be apsaugos priemonių. Be to, preparato charakteristikų santraukos 5.1 skyriuje reikėtų pateikti metaanalizės duomenis.

Pakuotės lapelyje taip pat turėtų būti atsižvelgta į informaciją, kuri pateikta preparato charakteristikų santraukoje.

Be to, CHMP laikosi nuomonės, kad atlikus farmakodinamikos ir (arba) farmakokinetikos tyrimą, būtų galima surinkti informacijos, kuri padėtų išsamiau ištirti sumažėjusio veiksmingumo riziką, kai kontraceptikus vartoja moterys, kurių kūno svoris ir (arba) KMI yra didelis, bei siekiant nuslopinti ovuliaciją. Atsižvelgiant į poreikį išsamiau ištirti šią riziką, rinkodaros leidimo turėtojams primygtinai rekomenduojama ateityje ištirti farmakodinaminį LNG poveikį (slopinamąjį poveikį ovuliacijai), kai jį vartoja nutukusios moterys.

Bendroji išvada

Dėl skubios kontracepcijos vaistų, kurių sudėtyje yra LNG, apskritai daroma išvada, kad duomenų apie didelio kūno svorio ir (arba) didelio KMI poveikį kontraceptiniam veiksmingumui yra pernelyg mažai ir jie nenuoseklūs. Atlikus trijų PSO tyrimų (*Von Hertzen et al.*, 1998 ir 2002; *Dada et al.*, 2010) analizę, didėjant moterų kūno svoriui ir (arba) KMI, jokių veiksmingumo mažėjimo tendencijų nepastebėta, o atlikus kitų dviejų tyrimų (*Creinin et al.*, 2006 ir *Glazier et al.*, 2010) analizę, didėjant moterų kūno svoriui arba KMI, nustatytas kontraceptinio veiksmingumo mažėjimas. Nei į vieną, nei į kitą metaanalizę nebuvo įtraukti tie atvejai, kai skubios kontracepcijos vaistai su LNG buvo vartojami ne pagal nurodymus, t. y. praėjus daugiau kaip 72 valandoms nuo lytinių santykių be apsaugos priemonių, ir moterys, kurios vėliau vėl turėjo lytinių santykių be apsaugos priemonių.

Dėl skubios kontracepcijos preparatų, kurių sudėtyje yra UPA (ellaOne), daroma išvada, kad negausūs ir tam tikrų abejonių keliantys duomenys leidžia manyti, jog esant didesniai moterų kūno svoriui, UPA veiksmingumas gali būti mažesnis. Be to, visos moterys skubios kontracepcijos vaistus turėtų išgerti praėjus kuo mažiau laiko nuo lytinių santykių be apsaugos priemonių.

Naudos ir rizikos santykis

Komitetas priėjo prie išvados, kad, nepaisant kūno svorio ir (arba) KMI, visoms moterims skubios kontracepcijos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra LNG arba UPA, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu į preparato informacinius dokumentus bus įtraukti įspėjimai ir bus padaryti informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

Pagrindas keisti rinkodaros leidimo sąlygas

Kadangi

- komitetas apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl skubios kontracepcijos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra LNG arba UPA;
- komitetas peržiūrėjo visus klinikinių tyrimų, literatūroje publikuotus, po vaistų pateikimo rinkai surinktus duomenis, įskaitant rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus atsakymus, apie skubios kontracepcijos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra LNG arba UPA, veiksmingumą, visų pirma susijusius su galimu didelio moterų svorio ir (arba) KMI poveikiu;
- CHMP priėjo prie išvados, kad turimų duomenų yra pernelyg mažai ir jais remiantis negalima padaryti galutinės išvados, kad dėl didesnio kūno svorio skubios kontracepcijos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra LNG arba UPA, veiksmingumas yra mažesnis. Į preparato informacinius dokumentus reikėtų įtraukti turimus duomenis, bet šiame etape jokių kūno svoriu ir (arba) KMI pagrįstų apribojimų nerekomenduojama;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į šiuo metu turimus duomenis, skubios kontracepcijos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra LNG arba UPA, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, jeigu į preparato informacinius dokumentus bus įtraukti įspėjimai ir padaryti kiti informacinių dokumentų pakeitimai, t. y. juose bus nurodyta, kad negausūs ir tam tikrų abejonių keliantys duomenys leidžia manyti, jog esant didesniai moterų kūno svoriui, šių vaistinių preparatų veiksmingumas gali būti mažesnis.

Taigi, komitetas priėjo prie išvados, kad skubios kontracepcijos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra LNG arba UPA, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu į preparato informacinius dokumentus bus įtraukti įspėjimai ir bus padaryti informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.