

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Levonorgestrelu vai ulipristāla acetātu saturošo avārijas kontracepcijas līdzekļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Avārijas kontracepcijas līdzekļus var lietot nevēlamas grūtniecības novēršanai pēc dzimumakta bez aizsarglīdzekļiem vai neveiksmīgas kontracepcijas līdzekļu lietošanas gadījumā. Avārijas kontracepcijas līdzekļus var iedalīt levonorgestrelu (LNG) un ulipristāla acetātu (UPA) saturošos avārijas kontracepcijas līdzekļos, un tie darbojas, nomācot un/vai aizkavējot ovulāciju.

Avārijas kontracepcija ir dažkārt lietojama metode, kas ir daudz mazāk efektīva nekā lielākā daļa regulāri lietoto kontracepcijas līdzekļu, piemēram, kombinētie hormonālie kontracepcijas līdzekļi, tikai gestagēnu saturošas tabletes un dažādi ilgstošas darbības līdzekļi, piemēram, intrauterīnās spirāles un implantanti.

Zviedrijas aģentūra 2014. gada 16. janvārī nosūtīja paziņojumu par pārvērtēšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu attiecībā uz visiem LNG vai UPA saturošiem avārijas kontracepcijas līdzekļiem, lūdzot CHMP sniegt atzinumu par to, vai vajadzētu saglabāt, mainīt reģistrācijas apliecības, apturēt to darbību uz laiku vai pilnībā. CHMP tika izteikts lūgums novērtēt, vai avārijas kontracepcijas līdzekļu iedarbīgumu ietekmē sievietes ķermeņa masa un/vai ķermeņa masas indekss (KMI).

CHMP pārskatīja visus klīnisko pētījumu datus, literatūras publikācijas, pēcreģistrācijas pieredzi, tostarp reģistrācijas apliecības īpašnieku sniegtās atbildes par LNG vai UPA saturošo avārijas kontracepcijas līdzekļu iedarbīgumu, īpaši tad, ja sievietei ir liela ķermeņa masa/KMI.

Levonorgestrels (LNG)

LNG ir sintētisks progestagēns. Avārijas kontracepcijas nolūkā jālieto viena LNG 1,5 mg tablete vai divas LNG 0,75 mg tabletes vienā reizē. Šīs zāles ir indicētas avārijas kontracepcijai 72 stundu (3 dienu) laikā pēc dzimumakta bez aizsarglīdzekļiem vai neveiksmīgas kontracepcijas līdzekļa lietošanas, un tās ir reģistrētas vairāk nekā 100 valstīs visā pasaulē un lietotas vairāk nekā 30 gadu.

Literatūrā ir aprakstīti astoņi nozīmīgi pētījumi ar LNG saturošiem avārijas kontracepcijas līdzekļiem.

Datu iesniegšanas laikā tika iesniegta analīze par trim PVO pētījumiem (*Von Hertzen et al.*, 1998¹ un 2002²; *Dada et al.*, 2010³), kā arī analīze par diviem citiem pētījumiem (*Creinin et al.*, 2006⁴; *Glasier et al.*, 2010⁵).

Pārējie pētījumi bija iesniegti literatūras publikāciju veidā.

Dati, kas iegūti klīniskos pētījumos, vērtējot lielas ķermeņa masas/liela KMI ietekmi uz kontraceptīvo iedarbīgumu, ir ierobežoti un nepārlicieņoši. Metaanalīzē, iekļaujot trīs PVO pētījumus, kuros piedalījās galvenokārt Āfrikas un Āzijas sievietes, nenovēroja noslieci uz samazinātu iedarbīgumu, pieaugot

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.

ķermeņa masai/ķMI (1. tabula). Turpretim divos *Creinin* un kolēģu (2006) un *Glasier* un kolēģu (2010) veiktos pētījumos, kuros piedalījās galvenokārt baltās rases sievietes, pieaugot ķermeņa masai vai ķMI, novēroja samazinātu kontracetīvo iedarbīgumu (2. tabula). No abām metaanalīzēm izslēdza gadījumus, kad zāles bija lietotas vairāk nekā 72 stundas pēc dzimumakta bez aizsarglīdzekļiem (t. i., neregistrētas LNG lietošanas gadījumus), kā arī sievietes, kurām turpmāk bijuši dzimumakti bez aizsarglīdzekļiem.

1. tabula Trīs PVO pētījumu (*Von Hertzen et al.*, 1998 un 2002; *Dada et al.*, 2010) metaanalīze

ķMI (kg/m ²)	Pārāk maza ķermeņa masa 0–18,5	Normāla ķermeņa masa 18,5–25	Lieka ķermeņa masa 25–30	Aptaukošanās ≥ 30
N kopā	600	3952	1051	256
N grūtniecības	11	39	6	3
Grūtniecības rādītājs	1,83 %	0,99 %	0,57%	1,17%
Ticamības intervāls	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

2. tabula *Creinin et al.*, 2006 un *Glasier et al.*, 2010 pētījumu metaanalīze

ķMI (kg/m ²)	Pārāk maza ķermeņa masa 0–18,5	Normāla ķermeņa masa 18,5–25	Lieka ķermeņa masa 25–30	Aptaukošanās ≥ 30
N kopā	64	933	339	212
N grūtniecības	1	9	8	11
Grūtniecības rādītājs	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Ticamības intervāls	0,04–8,40	0,44–1,82	1,02–4,60	2,62–9,09

Dati pašlaik ir pārāk ierobežoti un tādēļ nepietiekami precīzi, lai izdarītu konkrētus secinājumus par to, vai palielināta ķermeņa masa un ķMI rada negatīvu ietekmi uz iedarbīgumu. Piemēram, aptaukošanās kategorijā (ķMI ≥ 30) pirmajā analīzē ziņots par trim grūtniecības gadījumiem, bet otrajā analīzē — par vienpadsmit grūtniecības gadījumiem. Nav zināms, kā skaidrojami abu metaanalīžu pretrunīgie rezultāti. Kopumā pašlaik pieejamos datus neuzskata par pietiekami pamatotiem, lai atbalstītu pašreizējo ieteikumu par samazinātu iedarbīgumu sievietēm, kuru ķermeņa masa pārsniedz 75 kg, un neefektivitāti sievietēm, kuru ķermeņa masa pārsniedz 80 kg, kā pašlaik norādīts viena LNG saturoša avārijas kontracepcijas līdzekļa (*Norlevo*) zāļu aprakstā.

Sievietes auglību un avārijas kontracepcijas līdzekļu spēju novērst grūtniecību ietekmē vairāki faktori, piemēram, avārijas kontracepcijas līdzekļa lietošanas laiks attiecībā pret dzimumaktu, apaugļošanās iespējamība, turpmāki dzimumakti bez aizsarglīdzekļiem, vecums, etniskā izcelsme, pārslimotas dzimumorgānu infekcijas, vīriešu neauglība u. tml. To atspoguļo plaši aprēķini par novērstiem grūtniecības gadījumiem dažādos pētījumos. Tādēļ, pat ja dažu pētījumu dati liecina par mazāku LNG saturošu avārijas kontracepcijas līdzekļu spēju novērst grūtniecības gadījumus sievietēm ar lielāku

ķermeņa masu/ķMI, tas ir tikai viens faktors, kas ietekmē iedarbību un ir grūti definēt noteiktu ķermeņa masas/ķMI robežvērtību, kad ietekme nav konstatējama.

Kopumā attiecībā uz LNG saturošiem avārijas kontracepcijas līdzekļiem ir secināts, ka dati par lielas ķermeņa masas/liela ķMI ietekmi uz kontrceptīvo iedarbīgumu ir ierobežoti.

CHMP ierosināja, ka brīdinājuma iekļaušana zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā ir piemērots rutīnas veida riska mazināšanas pasākums, lai atspoguļotu, ka pieejami ierobežoti un nepārlicinoši dati par iespējami samazinātu iedarbīgumu sievietēm ar lielu ķermeņa masu/ķMI. Turklāt zāļu apraksta 5.1. apakšpunktā jāatspoguļo divu metaanalīžu dati. Šī informācija jāatspoguļo arī lietošanas instrukcijā. Turklāt, tā kā no pieejamiem ierobežotiem datiem nevar pārlicinoši secināt, ka kontrceptīvā ietekme sievietēm ar lielu ķermeņa masu ir samazināta, devas pielāgošana šajā stadijā netiek ieteikta un jebkura zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā jau iekļautā informācija par ietekmi un ķermeņa masu ir jāizņem.

Ulipristāla acetāts (UPA)

Ulipristāla acetāts (UPA) (30 mg) (*ellaOne*) ir iekšķīgi lietojams sintētisks progesterona receptoru modulators, kas darbojas, ar lielu afinitāti saistoties pie cilvēka progesterona receptoriem. Šīs zāles ir indicētas avārijas kontracepcijai 120 stundu (5 dienu) laikā pēc dzimumakta bez aizsarglīdzekļiem vai neveiksmīgas kontracepcijas līdzekļa lietošanas. UPA ir reģistrēts 73 pasaules valstīs, un tas tiek piedāvāts tirgū piecus gadus.

Dati, kas izmantoti analīzēs par UPA ietekmi uz ķermeņa masu/ķMI, daļēji ir pamatoti ar tiem pašiem diviem iepriekš minētajiem LNG pētījumiem un citu nejaušinātu kontrolētu pētījumu (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513), kā arī atklātu pētījumu (HRA2914-509). Tika veiktas līdzīgas analīzes. UPA grupā novēroja noslieci uz palielinātu grūtniecības gadījumu skaitu, pieaugot ķermeņa masai vai ķMI. Taču analīzē bija iekļauts ierobežots skaits sieviešu, īpaši lielākās ķermeņa masas/ķMI grupās, kā dēļ 95 % ticamības robežas ir ļoti plašas un pārklājas.

Lai gan trīs nejaušinātu kontrolētu pētījumu, kuros 2098 sievietes saņēma UPA, datu analīzes liecina par ķermeņa masas vai ķMI vāju ietekmi uz grūtniecības rādītājiem, atklātais pētījums (n=1241) neliecināja par šādu ietekmi. Šie dati pārlicinoši neliecina par ķermeņa masas vai ķMI ietekmi uz iedarbīgumu kopumā vai īpaši sievietēm ar lieko ķermeņa masu vai aptaukošanos.

Dati pašlaik ir pārāk ierobežoti un tādēļ nepietiekami precīzi, lai izdarītu konkrētus secinājumus par to, vai palielināta ķermeņa masa un ķMI rada negatīvu ietekmi uz iedarbīgumu.

3. tabula Četru ar UPA veikto klīnisko pētījumu metaanalīze

ᶒMI (kg/m²)	Pārāk maza ᶒmeᶒa masa 0–18,5	Normāla ᶒmeᶒa masa 18,5–25	Lieka ᶒmeᶒa masa 25–30	Aptaukoša nās 30–
N kopā	128	1866	699	467
N grūtniecības	0	23	9	12
Grūtniecības rādītājs	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
95 % ticamības intervāls	0,00–2,84	0,78–1,84	0,59–2,43	1,34–4,45

CHMP secināja, ka brīdinājums zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā ir piemērots, lai norādītu, ka par iespējamo samazināto iedarbīgumu sievietēm ar lielu ᶒmeᶒa masu/ᶒMI ir pieejami ierobeᶒoti un nepārlicinoši dati un ka visām sievietēm avārijas kontracepcija jālieto pēc iespējas ātrāk pēc dzimumakta bez aizsarglīdzekļiem, neatkarīgi no sievietes ᶒmeᶒa masas vai ᶒMI. Turklāt metaanalīzes dati ir jāatspoguļo zāļu apraksta 5.1. apakšpunktā.

Zāļu aprakstā iekļautā informācija ir jāatspoguļo arī lietošanas instrukcijā.

Turklāt CHMP uzskata, ka no farmakodinamikas/farmakokinētikas (FD/FK) pētījuma var iegūt informāciju, kas var palīdzēt sīkāk raksturot samazināta iedarbīguma risku sievietēm ar lielu ᶒmeᶒa masu/ᶒMI un ovulācijas nomākumu. Ņemot vērā nepieciešamību sīkāk raksturot risku, reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir stingri ieteikts turpmāk izpētīt LNG farmakodinamisko ietekmi (ovulācijas nomākumu) sievietēm ar aptaukošanos.

Vispārējs secinājums

Kopumā attiecībā uz LNG saturošiem avārijas kontracepcijas līdzekļiem ir secināts, ka dati par lielas ᶒmeᶒa masas/liela ᶒMI ietekmi uz kontraceptīvo iedarbīgumu ir ierobeᶒoti un nepārlicinoši. Trīs PVO pētījumos (*Von Herten et al.*, 1998 un 2002; *Dada et al.*, 2010) nenovēroja noslieci uz samazinātu iedarbīgumu palielinātas ᶒmeᶒa masas/ᶒMI gadījumā, bet divos citos pētījumos (*Creinin et al.*, 2006 un *Glazier et al.*, 2010) palielinātas ᶒmeᶒa masas vai ᶒMI gadījumā novēroja samazinātu kontraceptīvo iedarbīgumu. No abām metaanalīzēm izslēdza neregistrētu LNG saturošu avārijas kontracepcijas līdzekļu lietošanu, t. i., lietošanu vairāk nekā 72 stundas pēc dzimumakta bez aizsarglīdzekļiem, kā arī sievietes, kurām bijuši turpmāki dzimumakti bez aizsarglīdzekļiem.

Attiecībā uz UPA saturošiem avārijas kontracepcijas līdzekļiem (*ellaOne*) secināts, ka ierobeᶒoti un nepārlicinoši dati liecina, ka sievietēm ar palielinātu ᶒmeᶒa masu UPA iedarbīgums var būt samazināts. Tādēļ visām sievietēm avārijas kontracepcija jālieto pēc iespējas ātrāk pēc dzimumakta bez aizsarglīdzekļiem.

Ieguvumu un riska attiecība

Komiteja secināja, ka LNG vai UPA saturošo avārijas kontracepcijas līdzekļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva visām sievietēm neatkarīgi no ᶒmeᶒa masas/ᶒMI, ja zāļu aprakstā tiek iekļauti apstiprinātie brīdinājumi un veiktas apstiprinātās izmaiņas.

Reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā:

- Komiteja piemēroja Direktīvas 2001/83/EK 31. pantā minēto procedūru LNG vai UPA saturošiem avārijas kontracepcijas līdzekļiem;
- Komiteja pārskatīja visus klīnisko pētījumu datus, literatūras publikācijas, pēcreģistrācijas pieredzi, tostarp reģistrācijas apliecības īpašnieku (*MAH*) sniegtās atbildes par LNG vai UPA saturošo avārijas kontracepcijas līdzekļu iedarbīgumu, īpaši attiecībā uz iespējamo ietekmi uz sievietēm ar lielu ķermeņa masu/ķMI;
- *CHMP* secināja, ka pieejamie dati ir ierobežoti un neļauj izdarīt galīgu secinājumu, ka palielināta ķermeņa masa mazina LNG vai UPA saturošo avārijas kontracepcijas līdzekļu iedarbīgumu. Pieejamie dati ir jāiekļauj zāļu aprakstā, bet, pamatojoties uz ķermeņa masu/ķMI, pašlaik lietošanas ierobežojumi netiek ieteikti;
- Komiteja uzskatīja, ka, ņemot vērā pašlaik pieejamos datus, LNG vai UPA saturošo avārijas kontracepcijas līdzekļu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga, ja zāļu aprakstā tiek iekļauti brīdinājumi un veiktas citas izmaiņas. Jo īpaši ierobežoti, bet nepārliciecināši dati ļauj domāt, ka sievietēm ar palielinātu ķermeņa masu šo zāļu iedarbīgums var būt samazināts;

tādēļ Komiteja secināja, ka LNG vai UPA saturošo avārijas kontracepcijas līdzekļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja zāļu aprakstā tiek iekļauti apstiprinātie brīdinājumi un veiktas apstiprinātās izmaiņas.