



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 september 2014
EMA/631408/2014

Levonorgestrel en ulipristal blijven geschikte noodanticonceptiemiddelen voor alle vrouwen, ongeacht hun lichaamsgewicht

Op 24 juli 2014 heeft het Europees Geneesmiddelenbureau zijn beoordeling van noodanticonceptiemiddelen die levonorgestrel of ulipristalacetaat bevatten afgerond om te beoordelen of een verhoogd lichaamsgewicht van invloed is op de werkzaamheid van deze geneesmiddelen wat betreft het voorkomen van ongewenste zwangerschap na onbeschermde geslachtsgemeenschap of falende anticonceptie. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau deed de aanbeveling dat deze noodanticonceptiemiddelen gebruikt kunnen blijven worden bij vrouwen met elk lichaamsgewicht aangezien de voordelen werden beschouwd als groter dan de risico's.

In november 2013 werd na een nationale procedure de productinformatie van één levonorgestrel-bevattend noodanticonceptiemiddel, Norlevo, bijgewerkt op basis van resultaten van twee klinische onderzoeken met de vermelding dat Norlevo minder werkzaam is bij vrouwen met een gewicht van 75 kg of meer en niet werkzaam bij vrouwen met een gewicht van meer dan 80 kg. Vervolgens werd een EU-brede beoordeling in gang gezet om te beoordelen of vergelijkbare informatie moet worden opgenomen in de productinformatie voor andere levonorgestrel-bevattende noodanticonceptiemiddelen en voor ellaOne, een noodanticonceptiemiddel dat ulipristalacetaat bevat.

Na bestudering van al het beschikbare bewijsmateriaal over de werkzaamheid van noodanticonceptiemiddelen was het CHMP van oordeel dat de beschikbare gegevens te beperkt en niet robuust genoeg waren om met zekerheid te concluderen dat het anticonceptieve effect minder is met een hoger lichaamsgewicht, zoals vermeld in de productinformatie voor Norlevo. Voor levonorgestrel-bevattende producten hebben enkele klinische onderzoeken gewezen op een verminderde werkzaamheid bij vrouwen met een hoog lichaamsgewicht, maar in andere onderzoeken werd geen trend voor een verminderd effect met toenemend lichaamsgewicht waargenomen. Evenzo geldt voor ulipristalacetaat dat, hoewel beperkte gegevens van klinische proeven wijzen op een mogelijke trend voor een verminderd contraceptief effect, de gegevens te beperkt en onvoldoende nauwkeurig waren om definitieve conclusies te trekken. Het CHMP deed de aanbeveling dat de resultaten van deze onderzoeken kunnen worden opgenomen in de productinformatie van noodanticonceptiemiddelen, maar dat de mededelingen over de invloed van lichaamsgewicht in de productinformatie voor Norlevo moeten worden verwijderd.



Het CHMP was van oordeel dat, gezien de doorgaans lichte bijwerkingen, het veiligheidsprofiel van noodanticonceptiemiddelen gunstig is en dat deze gebruikt kunnen blijven worden ongeacht het lichaamsgewicht van de vrouw. Vrouwen moeten erop worden gewezen dat noodanticonceptiemiddelen zo spoedig mogelijk na onbeschermd geslachtsgemeenschap dienen te worden ingenomen. Deze middelen mogen alleen worden gebruikt als incidentele 'noodmethode' aangezien ze niet zo goed werken als reguliere anticonceptiemethoden.

De aanbeveling van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die op 30 september 2014 een in de hele EU geldig juridisch bindend besluit nam.

Informatie voor vrouwen

- Noodanticonceptiemiddelen worden gebruikt om ongewenste zwangerschap te voorkomen na onbeschermd geslachtsgemeenschap of falende anticonceptie.
- Er werd een EU-brede beoordeling uitgevoerd om te beoordelen of noodanticonceptiemiddelen minder werkzaam zijn bij vrouwen met overgewicht of obesitas. De conclusie luidde dat de beperkte beschikbare gegevens niet met zekerheid de eerdere conclusie ondersteunen dat het anticonceptieve effect ervan minder is bij vrouwen met een hoog lichaamsgewicht.
- Noodanticonceptiemiddelen kunnen blijven worden ingenomen na onbeschermd geslachtsgemeenschap of falende anticonceptie, ongeacht het lichaamsgewicht van de vrouw. Om de kans dat ze werken zo groot mogelijk te maken, is het echter van belang dat ze zo spoedig mogelijk na onbeschermd geslachtsgemeenschap worden ingenomen.
- Vrouwen worden erop gewezen dat noodanticonceptie een incidentele 'noodmethode' is die niet zo goed werkt als reguliere anticonceptiemethoden, zoals de pil.
- Vrouwen die vragen hebben of zich zorgen maken, dienen contact op te nemen met hun arts of apotheker.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Noodanticonceptiemiddelen kunnen blijven worden gebruikt ter voorkoming van ongewenste zwangerschap bij vrouwen met elk gewicht of body mass index (BMI). De beschikbare gegevens zijn beperkt en niet robuust genoeg om met zekerheid de eerdere conclusie van een verminderd contraceptief effect met toenemend lichaamsgewicht/BMI te ondersteunen.
- Professionele zorgverleners dienen vrouwen erop te blijven wijzen dat noodanticonceptie een incidentele 'noodmethode' is en geen vervanging mag zijn van een reguliere anticonceptiemethode.

Voor noodanticonceptiemiddelen die levonorgestrel bevatten heeft het Geneesmiddelenbureau de volgende gegevens bestudeerd:

- een meta-analyse van twee gepubliceerde onderzoeken^{1,2}, waarin voornamelijk vrouwen van het Kaukasische ras waren opgenomen, waarbij een verminderde contraceptieve werkzaamheid werd waargenomen met toenemend lichaamsgewicht of toenemende BMI (het zwangerschapspercentage was 0,96% [CI: 0,44-1,82] bij vrouwen met een BMI van 18,5-25; 2,36% [CI: 1,02-4,60] bij vrouwen met een BMI van 25-30; en 5,19% [CI: 2,62-9,09] bij vrouwen met een BMI van ≥30).
- een meta-analyse van drie WHO-onderzoeken^{3,4,5}, waarin voornamelijk Afrikaanse en Aziatische vrouwen waren opgenomen. De resultaten van deze analyse zijn strijdig met de bovenstaande resultaten en laten geen trend zien voor een verminderde werkzaamheid met toenemend lichaamsgewicht/toenemende BMI (het zwangerschapspercentage was 0,99% [CI: 0,70-1,35] bij

vrouwen met een BMI van 18,5-25; 0,57% [CI: 0,21-1,24] bij vrouwen met een BMI van 25-30; en 1,17% [CI: 0,24-3,39] bij vrouwen met een BMI van ≥ 30).

In geen van beide meta-analyses werden gevallen van off-labelgebruik meegenomen (d.w.z. inname later dan 72 uur na onbeschermd geslachtsgemeenschap).

Voor ulipristalacetaat heeft het Geneesmiddelenbureau de volgende gegevens bestudeerd:

- een meta-analyse van vier klinische onderzoeken die werden ingediend in het kader van de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van ellaOne, die wijst op een mogelijke trend voor een verminderde anticonceptieve werkzaamheid met een hoog lichaamsgewicht of hoge BMI, hoewel de betrouwbaarheidsgrenswaarden overlappen (het zwangerschapspercentage was 1,23% [CI: 0,78-1,84] bij vrouwen met een BMI van 18,5-25; 1,29% [CI: 0,59-2,43] bij vrouwen met een BMI van 25-30; en 2,57% [CI: 1,34-4,45] bij vrouwen met een BMI van ≥ 30).

Literatuur.

1. Creinin MD *et al.* Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108: 1089–97.
2. Glasier A *et al.* Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized noninferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 555–62.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Onderzoeken HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-509 en HRA2914-513. Zie voor meer informatie over deze onderzoeken het CHMP-beoordelingsrapport voor ellaOne:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf

Meer over de geneesmiddelen

Noodanticonceptiemiddelen zijn anticonceptiemiddelen die worden gebruikt om ongewenste zwangerschap na onbeschermd geslachtsgemeenschap of falende anticonceptie te voorkomen. De noodanticonceptiemiddelen die bij deze beoordeling zijn meegenomen, zijn levonorgestrel-bevattende geneesmiddelen, zoals Norlevo, Levonelle/Postinor en Levodonna, die in de EU via nationale procedures zijn goedgekeurd. De beoordeling betrof ook een centraal goedgekeurd geneesmiddel, ellaOne, dat ulipristalacetaat bevat en in 2009 een vergunning voor het in de handel brengen in de EU had gekregen.

De werking van noodanticonceptiemiddelen berust op het stoppen of vertragen van de ovulatie. De middelen die levonorgestrel bevatten kunnen tot 72 uur na onbeschermd geslachtsgemeenschap of falende anticonceptie worden gebruikt, terwijl ulipristalacetaat tot 120 uur kan worden gebruikt.

Levonorgestrel-bevattende noodanticonceptiemiddelen zijn in verscheidene Europese landen verkrijgbaar als niet-receptplichtige middelen. EllaOne is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar.

Meer over de procedure

De beoordeling van noodanticonceptiemiddelen die levonorgestrel en ulipristalacetaat bevatten werd in januari 2014 op verzoek van Zweden in gang gezet krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG.

De beoordeling werd uitgevoerd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat verantwoordelijk is voor alle vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik en dat het definitieve advies van het Geneesmiddelenbureau vaststelde. Het advies van het CHMP werd vervolgens toegezonden aan de Europese Commissie, die op 30 september 2014 een definitief juridisch bindend besluit nam.

Neem contact op met onze persvoorlichters

Monika Benstetter of Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu