

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja urgentnih kontraceptivov, ki vsebujejo levonorgestrel ali ulipristalacetat

Urgentni kontraceptivi se lahko uporabljajo za preprečevanje nenačrtovane nosečnosti po nezaščitenem spolnem odnosu ali kadar kontracepcijsko sredstvo ni bilo učinkovito. Razdelimo jih lahko na urgentne kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel (LNG), in urgentne kontraceptive, ki vsebujejo ulipristalacetat (UPA), delujejo pa tako, da zavirajo in/ali zakasnijo ovulacijo.

Urgentni kontraceptiv je sredstvo, ki se uporabi občasno in je veliko manj učinkovito od večine kontraceptivov, ki se uporabljajo redno – to so na primer kombinirani hormonski kontraceptivi, tablete, ki vsebujejo samo gestagen, in različna dolga delujoča sredstva, kot so intrauterini vložki in vsadki.

Švedska agencija je dne 16. januarja 2014 poslala obvestilo o napotitvi v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za vse urgentne kontraceptive, ki vsebujejo LNG ali UPA, in zaprosila odbor CHMP, da poda mnenje o tem, ali naj se dovoljenja za promet z njimi ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali prekličijo. Odbor CHMP je bil zaprosen, da oceni, ali telesna masa in/ali indeks telesne mase (ITM) žensk vplivata na učinkovitost urgentnih kontraceptivov.

Odbor CHMP je pregledal vse podatke iz kliničnih študij, objavljene literature in izkušenj v obdobju trženja, vključno z odgovori, ki so jih podali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, v zvezi z učinkovitostjo urgentnih kontraceptivov, ki vsebujejo LNG ali UPA, zlasti v povezavi z veliko telesno maso/visokim ITM žensk.

Levonorgestrel (LNG)

LNG je sintetični progestogen. Za urgentno kontracepcijo je treba vzeti eno tableto, ki vsebuje 1,5 mg LNG, ali dve tableti, ki vsebujeta 0,75 mg LNG, hkrati. Kontraceptivi so indicirani za urgentno kontracepcijo v 72 urah (3 dneh) po nezaščitenem spolnem odnosu ali neučinkoviti kontracepciji, pri čemer so odobreni v več kot 100 državah po celem svetu in se uporabljajo že več kot 30 let.

V objavljeni literaturi je na voljo osem pomembnih študij o urgentnih kontraceptivih, ki vsebujejo LNG.

Ob predložitvi podatkov je bila posredovana analiza treh študij SZO (Von Hertzen et al., 1998 ¹ in 2002 ²; Dada et al., 2010 ³) ter tudi analiza dveh drugih študij (Creinin et al., 2006 ⁴; Glasier et al., 2010 ⁵).

Preostale študije so bile predložene v obliki objavljene literature.

Podatki iz kliničnih preskušanj, v katerih so vrednotili vpliv velike telesne mase/visokega ITM na kontracepcijsko učinkovitost, so omejeni in neprepričljivi. V metaanalizi, ki je zajela tri študije SZO, v katere so v glavnem vključili ženske afriškega in azijskega porekla, niso opazili, da bi bila učinkovitost pri večji telesni masi/višjem ITM manjša (razpredelnica 1). Nasprotno pa so v dveh primerjalnih študijah, ki so ju opravili Creinin in sodelavci (2006) ter Glasier in sodelavci (2010) in ki sta v glavnem zajeli belke, pri večji telesni masi ali višjem ITM opazili manjšo kontracepcijsko učinkovitost (razpredelnica 2). Iz obeh metaanaliz so bili izključeni vnosi več kot 72 ur po nezaščitenem spolnem odnosu (tj. nenamenska uporaba LNG) in ženske, ki so imele nadaljnje nezaščitene spolne odnose.

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.

Razpredelnica 1: Metaanaliza treh študij SZO (Von Hertzen et al., 1998 in 2002; Dada et al., 2010)

ITM (kg/m ²)	Premajhna telesna masa 0–18,5	Normalna telesna masa 18,5–25	Čezmerna telesna masa 25–30	Debelost ≥ 30
Skupno št.	600	3952	1051	256
Št. nosečnosti	11	39	6	3
Stopnja nosečnosti	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Interval zaupanja	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

Razpredelnica 2: Metaanaliza študij, ki so ju opravili Creinin et al. (2006) ter Glasier et al. (2010)

ITM (kg/m ²)	Premajhna telesna masa 0–18,5	Normalna telesna masa 18,5–25	Čezmerna telesna masa 25–30	Debelost ≥ 30
Skupno št.	64	933	339	212
Št. nosečnosti	1	9	8	11
Stopnja nosečnosti	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Interval zaupanja	0,04–8,40	0,44–1,82	1,02–4,60	2,62–9,09

Podatki so trenutno preveč omejeni in zato premalo natančni, da bi omogočali dokončne zaključke o tem, ali večja telesna masa in višji ITM negativno vplivata na učinkovitost; pri debelih ženskah (ITM ≥ 30) so na primer v prvi analizi zabeležili tri nosečnosti, v drugi pa enajst. Kakšen je vzrok za nasprotujoče si rezultate obeh metaanaliz, ni znano. Na splošno je bilo ocenjeno, da trenutni podatki niso dovolj prepričljivi, da bi lahko podprli sedanjo navedbo o manjši učinkovitosti pri ženskah s telesno maso več kot 75 kg in neučinkovitosti pri ženskah s telesno maso več kot 80 kg, ki je trenutno vključena v informacije o zdravilu za enega od urgentnih kontraceptivov, ki vsebujejo LNG (Norlevo).

Na plodnost ženske in zmožnost urgentnega kontraceptiva, da prepreči nosečnost, vpliva več različnih dejavnikov, med katerimi so čas zaužitja urgentnega kontraceptiva po spolnem odnosu, verjetnost zanositve, nadaljnji nezaščiteni spolni odnosi, starost, narodnost, okužbe spolovil v preteklosti, plodnost moškega itd. To se odraža v zelo različnih ocenah deleža preprečenih nosečnosti zaradi samega kontraceptiva v različnih študijah. Čeprav torej podatki iz nekaterih študij kažejo, da imajo urgentni kontraceptivi, ki vsebujejo LNG, manjšo sposobnost preprečitve nosečnosti pri ženskah z večjo telesno maso/višjim ITM, je to le eden od dejavnikov, ki vplivajo na učinek, poleg tega pa je težko opredeliti določeno mejno vrednost telesne mase/ITM, pri kateri ni učinka.

Na splošno je bilo v zvezi z urgentnimi kontraceptivi, ki vsebujejo LNG, zaključeno, da so podatki o vplivu velike telesne mase/visokega ITM na kontracepcijsko učinkovitost omejeni.

Odbor CHMP je kot primeren rutinski ukrep za zmanjšanje tveganja predlagal opozorilo v poglavju 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ki bo opozarjalo na to, da so v zvezi z morebitno manjšo učinkovitostjo pri ženskah z veliko telesno maso/visokim ITM na voljo omejeni in neprepričljivi podatki. Poleg tega je treba v poglavje 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila vključiti podatke iz obeh metaanaliz. Prav tako je te informacije treba vključiti v navodilo za uporabo. Ker omejeni podatki, ki so na voljo, ne omogočajo zanesljivega zaključka, da je kontracepcijska učinkovitost pri ženskah z veliko telesno maso manjša, se trenutno ne priporoča nikakršno prilagajanje odmerka, vse informacije v zvezi

z učinkom in telesno maso, ki so že vključene v poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila, pa je treba izbrisati.

Ulipristalacetat (UPA)

Ulipristalacetat (UPA) (30 mg) (ellaOne) je peroralni sintetični modulator progesteronskih receptorjev, ki deluje tako, da se z visoko afiniteto veže na človeški progesteronski receptor. Zdravilo je indicirano za urgentno kontracepcijo v 120 urah (5 dneh) po nezaščitenem spolnem odnosu ali neučinkoviti kontracepciji. UPA je odobren v 73 državah po vsem svetu in je na trgih na voljo pet let.

Podatki, ki so bili uporabljeni v analizah učinka UPA glede na telesno maso/ITM, delno temeljijo na istih dveh študijah, ki sta opisani zgoraj za LNG, ter na še eni randomizirani kontrolirani študiji (HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-513) in eni odprti študiji (HRA2914-509). Izvedene so bile podobne analize. V skupini z UPA so opazili, da je število nosečnosti naraščalo z večjo telesno maso oziroma višjim ITM. Vendar so analize temeljile na omejenem številu žensk, zlasti v skupinah z največjimi telesnimi masami/najvišjimi ITM, kar je povzročilo zelo široke in prekrivajoče se meje 95-odstotnega intervala zaupanja.

Medtem ko so analize podatkov iz treh randomiziranih kontroliranih preskušanj, v katerih je 2 098 žensk prejelo UPA, pokazale majhen vpliv telesne mase ali ITM na stopnje nosečnosti, odprta študija (n = 1 241) ni pokazala tovrstnega vpliva. Glede na te podatke ni jasnega dokaza, da telesna masa ali ITM vplivata na učinkovitost pri splošni populaciji niti samo pri ženskah s čezmerno telesno maso ali debelih ženskah.

Podatki so trenutno preveč omejeni in zato premalo natančni, da bi omogočali dokončne zaključke o tem, ali večja telesna masa in višji ITM negativno vplivata na učinkovitost.

Razpredelnica 3: Metaanaliza štirih kliničnih študij, izvedenih z UPA

ITM (kg/m ²)	Premajhna telesna masa 0–18,5	Normalna telesna masa 18,5–25	Čezmerna telesna masa 25–30	Debelost 30–
Skupno št.	128	1866	699	467
Št. nosečnosti	0	23	9	12
Stopnja nosečnosti	0,00 %	1,23 %	1,29 %	2,57 %
95-odstotni interval zaupanja	0,00–2,84	0,78–1,84	0,59–2,43	1,34–4,45

Odbor CHMP je zaključil, da je v poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila primerno vključiti opozorilo, da so glede morebitne manjše učinkovitosti pri ženskah z veliko telesno maso/visokim ITM na voljo omejeni in neprepričljivi podatki ter da morajo vse ženske urgentni kontraceptiv vzeti čim prej po nezaščitenem spolnem odnosu, ne glede na njihovo telesno maso ali ITM. Poleg tega je treba v poglavje 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila vključiti podatke iz metaanalize.

Informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila je treba vključiti tudi v navodilo za uporabo.

Poleg tega je odbor CHMP menil, da bi z izvedbo farmakodinamične/farmakokinetične študije lahko pridobili določene podatke, ki bi lahko pomagali pri nadaljnji opredelitvi tveganja za manjšo učinkovitost pri ženskah z veliko telesno maso/visokim ITM in zaviranja ovulacije. Glede na potrebo po

nadaljnji opredelitvi tega tveganja je zelo priporočljivo, da imetniki dovoljenja za promet z zdravilom v prihodnosti raziščejo farmakodinamični učinek (zaviranje ovulacije) LNG pri debelih ženskah.

Splošni zaključek

Na splošno je bilo v zvezi z urgentnimi kontraceptivi, ki vsebujejo LNG, zaključeno, da so podatki o vplivu velike telesne mase/visokega ITM na kontracepcijsko učinkovitost omejeni in nedosledni. V treh študijah SZO (Von Hertzen et al., 1998 in 2002; Dada et al., 2010) niso opazili manjše učinkovitosti pri večji telesni masi/višjem ITM, v dveh drugih študijah (Creinin et al., 2006 in Glasier et al., 2010) pa so opazili manjšo kontracepcijsko učinkovitost pri povečani telesni masi ali višjem ITM. Iz obeh metaanaliz so izključili nenamensko uporabo urgentnih kontraceptivov, ki vsebujejo LNG, tj. uporabo več kot 72 ur po nezaščitenem spolnem odnosu, in ženske, ki so imele nadaljnje nezaščitene spolne odnose.

V zvezi z urgentnimi kontraceptivi, ki vsebujejo UPA (ellaOne), je bilo zaključeno, da omejeni in neprepričljivi podatki kažejo, da bi učinkovitost UPA pri ženskah z večjo telesno maso lahko bila manjša. Poleg tega morajo vse ženske urgentni kontraceptiv vzeti čim prej po nezaščitenem spolnem odnosu.

Razmerje med tveganji in koristmi

Odbor je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi urgentnih kontraceptivov, ki vsebujejo LNG ali UPA, še naprej pozitivno za vse ženske ne glede na telesno maso/ITM, pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjena opozorila in spremembe informacij o zdravilu.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za urgentne kontraceptive, ki vsebujejo LNG ali UPA;
- odbor je pregledal vse podatke iz kliničnih študij, objavljene literature in izkušenj v obdobju trženja, vključno z odgovori, ki so jih podali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, v zvezi z učinkovitostjo urgentnih kontraceptivov, ki vsebujejo LNG ali UPA, zlasti v povezavi z morebitnim vplivom velike telesne mase/visokega ITM žensk;
- odbor CHMP je zaključil, da so razpoložljivi podatki omejeni in ne omogočajo dokončnega zaključka, da povečana telesna masa zmanjša učinkovitost urgentnih kontraceptivov, ki vsebujejo LNG ali UPA. Razpoložljivi podatki morajo biti vključeni v informacije o zdravilu, omejitve uporabe na podlagi telesne mase/ITM pa se trenutno ne priporočajo;
- odbor je na podlagi vseh trenutno razpoložljivih podatkov zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi urgentnih kontraceptivov, ki vsebujejo LNG ali UPA, ugodno pod pogojem, da se upoštevajo opozorila in druge spremembe informacij o zdravilu. Zlasti je treba upoštevati, da omejeni, vendar neprepričljivi podatki kažejo, da bi bila lahko učinkovitost teh zdravil pri ženskah s povečano telesno maso manjša.

Odbor je zato zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi urgentnih kontraceptivov, ki vsebujejo LNG ali UPA, še naprej pozitivno pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjena opozorila in spremembe informacij o zdravilu.