

Dodatak I

**Popis naziva, farmaceutskog oblika, jačina lijekova, puta primjene,
nositelja odobrenja u državama članicama**

Za hitne kontraceptive koji sadrže levonorgestrel

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Austrija	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	Postinor 1500 Mikrogramm-Tablette	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Austrija	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	Vikela 750 Mikrogramm- Tabletten	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Austrija	Laboratoire HRA Pharma 15. rue Béranger FR-75003 Paris France	Vikela 1,5 Milligramm- Tablette	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Austrija	Velvian Germany GmbH Carl-Zeiss-Ring 9 85737 Ismaning Germany	Velafam 1,5 mg Tabletten	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Austrija	Velvian Germany GmbH Carl-Zeiss-Ring 9 85737 Ismaning Germany	Velafam 750 Mikrogramm Tabletten	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Belgija	Sandoz N.V. Telecom Gardens Medialaan 40 1800 Vilvoorde Belgium	Levodonna	1,5 mg	Tableta	Kroz usta

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Belgija	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	Norlevo	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Belgija	Laboratoire HRA Pharma 15. rue Béranger FR-75003 Paris France	Norlevo	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Belgija	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	Postinor	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Belgija	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	Postinor	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Bugarska	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	Escapelle	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Bugarska	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	Ramonna	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Bugarska	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	Postinor-Duo	0,75 mg	Tableta	Kroz usta

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Bugarska	Laboratorios Leon Farma SA Poligono Industrial Navatejera, La Vallina s/n, 24008 Villaquilambre, Leon Spain	Etiyone	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Bugarska	Laboratorios Leon Farma SA Poligono Industrial Navatejera, La Vallina s/n, 24008 Villaquilambre, Leon Spain	Melkidos	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Hrvatska	Arenda d.o.o., Medarska ulica 56b Zagreb 10090 Croatia	Vikela 1,5 mg tableta	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Hrvatska	Sandoz d.o.o. Maksimirska 120 Zagreb 10000 Croatia	Escapelle	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Cipar	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	Norlevo	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Cipar	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	Norlevo	1,5 mg	Tableta	Kroz usta

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Češka Republika	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	Escapelle	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Češka Republika	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	Postinor-2	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Češka Republika	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	Ramonna	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Češka Republika	Egis Pharmaceuticals PLC Keresztúri út 30-38 H-1106 Budapest Hungary	Egianti 0,75 mg	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Češka Republika	Laboratorios León Farma S.A. Calle La Vallina s/n Polígono Industrial Navatejera 24008 - Navatejera - León Spain	Nopregy 1,5 mg tablety	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Danska	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	Norlevo	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Danska	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	Norlevo	1,5 mg	Tableta	Kroz usta

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Danska	Sandoz A/S Edvard Thomsens Vej 14 DK-2300 København S Denmark	Levodonna	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Estonija	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	RAMONNA	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Estonija	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	ESCAPELLE	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Estonija	Orivas UAB J.Jasinskio 16B LT-01112 Vilnius Lithuania	LEVIDON	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Estonija	Sandoz Pharmaceuticals Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	LEVODONNA	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Estonija	Actavis Group PTC ehf Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	LEVONORGESTREL ACTAVIS	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Estonija	Orivas UAB J.Jasinskio 16B LT-01112 Vilnius Lithuania	ELISTREL	1,5 mg	Tableta	Kroz usta

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Finska	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	Norlevo	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Finska	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	Norlevo	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Francuska	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	ANTHIA 750 microgrammes, comprimé	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Francuska	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	LEVONORGESTREL BIOGARAN 1500 microgrammes, comprimé	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Francuska	MYLAN SAS 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	LEVONORGESTREL MYLAN 1,5 mg, comprimé	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Francuska	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	NORLEVO 1,5 mg, comprimé	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Francuska	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	NORLEVO 750 microgrammes, comprimé	0,75 mg	Tableta	Kroz usta

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Francuska	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	VIKELA 1,5 mg, comprimé	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Francuska	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	VIKELA 750 microgrammes, comprimé	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Njemačka	VELVIAN Germany GmbH Carl-Zeiss-Ring 9 85737 Ismaning Germany	Navela 0,75 mg Tabletten	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Njemačka	VELVIAN Germany GmbH Carl-Zeiss-Ring 9 85737 Ismaning Germany	Navela 1,5 mg Tabletten	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Njemačka	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	PiDaNa 1,5 mg Tablette	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Njemačka	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	Postinor 1500 Mikrogramm Tablette	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Njemačka	Hexal Aktiengesellschaft Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	unofem HEXAL 1,5 mg Tabletten	1,5 mg	Tableta	Kroz usta

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Njemačka	Laboratorios Leon Farma, SA Poligono Industrial Navatejera C/La Vallina s/n 24008 Navatejera - Villaquilambre Spain	Etiyone 1500 Mikrogramm Tabletten	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Grčka	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	NORLEVO	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Grčka	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	NORLEVO	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Grčka	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	POSTINOR	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Mađarska	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	Escapelle	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Mađarska	Egis Pharmaceuticals PLC Keresztúri út 30-38 H-1106 Budapest Hungary	Empil 0,75 mg tableta	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Mađarska	Actavis Group PTC ehf Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	Helibona	1,5 mg	Tableta	Kroz usta

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Mađarska	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	Rigesoft	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Island	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	Norlevo	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Island	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	Norlevo	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Island	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	Postinor	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Irska	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	Levonelle 1500 microgram Tablet	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Irska	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	NORLEVO 750 micrograms tablet	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Irska	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	NORLEVO 1.5 mg tablet	1,5 mg	Tableta	Kroz usta

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Irska	Laboratorios Leon Farma, S.A. C/ Roa de la Vega 15, 1 24008 Leon Spain	Tyedra 1500 micrograms tablet	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Italija	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	NORLEVO	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Italija	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	NORLEVO	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Italija	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	LONEL	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Latvija	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	Escapelle 1,5 mg tablets	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Latvija	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	Ramonna 1500 micrograms tablets	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Latvija	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	Postinor-Duo 750 micrograms tablets	0,75 mg	Tableta	Kroz usta

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Latvija	UAB „Orivas“ J. Jasinskio g. 16B LT- 01112 Vilnius Lithuania	Elistrel 1500 micrograms tablets	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Latvija	UAB „Orivas“ J. Jasinskio g. 16B LT- 01112 Vilnius Lithuania	Levidon 750 micrograms tablets	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Latvija	Actavis Group PTC ehf Reykjavikurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	Levonorgestrel Actavis 750 micrograms tablets	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Litva	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	ESCAPELLE	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Litva	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	RAMONNA	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Litva	UAB „Orivas“ J. Jasinskio g. 16B LT- 01112 Vilnius Lithuania	Elistrel	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Litva	UAB „Orivas“ J. Jasinskio g. 16B LT- 01112 Vilnius Lithuania	Levidon	0,75 mg	Tableta	Kroz usta

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Litva	UAB Inteli Generics Nord Šeimyniškių 3 LT-09312 Vilnius Lithuania	Avodele	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Litva	UAB Inteli Generics Nord Šeimyniškių 3 LT-09312 Vilnius Lithuania	Avodele	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Litva	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	POSTINOR-DUO	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Luksemburg	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	Norlevo	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Luksemburg	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	Norlevo	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Luksemburg	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	Postinor	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Luksemburg	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	Postinor	1,5 mg	Tableta	Kroz usta

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Norveška	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	NORLEVO	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Norveška	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	NORLEVO	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Norveška	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	POSTINOR	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Norveška	Sandoz A/S Edvard Thomsens Vej 14 DK-2300 København S Denmark	Isteranda	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Poljska	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	Escapelle tabletká 1500 mikrogramów	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Poljska	Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. 5 Ks. J. Poniatowskiego Street 05-825 Grodzisk Mazowiecki Poland	Ramonna	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Portugal	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	Norlevo	0,75 mg	Tableta	Kroz usta

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Portugal	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	Norlevo	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Portugal	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	Postinor	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Rumunjska	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	ESCAPELLE	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Rumunjska	Gedeon Richter Romania S.A. Str. Cuza-Vodă nr. 99-105 Târgu Mureș 540306 Romania	RAMONNA	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Rumunjska	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	POSTINOR-2 750 micrograme	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Slovačka Republika	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	ESCAPELLE	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Slovačka Republika	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	Ramona	1,5 mg	Tableta	Kroz usta

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Slovačka Republika	Egis Pharmaceuticals PLC Keresztúri út 30-38 H-1106 Budapest Hungary	EGIANTI 0,75 mg tablety	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Slovačka Republika	Actavis Group PTC ehf Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	Helibona 1,5 mg	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Slovenija	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. H-1103 Budapest Hungary	Escapelle 1,5 mg tableta	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Slovenija	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	NORLEVO 1,5 mg tableta	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Slovenija	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. H-1103 Budapest Hungary	Ramonna 1,5 mg tableta	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Španjolska	CHIESI ESPAÑA, S.A. Plaça d'Europa, 41-43 planta 10 08908 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona) Spain	Norlevo 750 microgramos comprimidos	0,75 mg	Tableta	Kroz usta

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Španjolska	CHIESI ESPAÑA, S.A. Plaça d'Europa, 41-43 planta 10 08908 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona) Spain	Norlevo 1500 microgramos comprimido	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Španjolska	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	Postinor 1500 microgramos comprimido	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Španjolska	Actavis Group PTC ehf Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	Julirona 1,5 mg comprimido EFG	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Švedska	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	NorLevo	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Švedska	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	NorLevo	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Švedska	Sandoz A/S Edvard Thomsens Vej 14 DK-2300 København S Denmark	Levodonna	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Švedska	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	Postinor	1,5 mg	Tableta	Kroz usta

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Nizozemska	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	NorLevo, tabletten 0,75 mg	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Nizozemska	Laboratoire HRA Pharma 15, rue Béranger FR-75003 Paris France	NorLevo 1,5 mg, tabletten	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Nizozemska	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	Postinor 1500 microgram, tablet	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Nizozemska	Perryment Ltd 42-46 High street Esher, KT10 9QY Surrey United Kingdom	Vikela, tabletten 750 microgram	0,75 mg	Tableta	Kroz usta
Velika Britanija	Sandoz Limited Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Isteranda 1.5mg Tablets	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Velika Britanija	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 HU-1103 Budapest Hungary	Upostelle 1500 Microgram Tablets	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Velika Britanija	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	Levonelle-2 750 Microgram Tablet	0,75 mg	Tableta	Kroz usta

Država članica (u EGP)	Nositelj odobrenja	Zaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Velika Britanija	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	Levonelle 1500 Microgram Tablet	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Velika Britanija	Medimpex UK Limited 127 Shirland Road London W9 2EP United Kingdom	Levonelle One Step 1500 Microgram Tablet / Boots Emergency Contraceptive 1.5 mg Tablet	1,5 mg	Tableta	Kroz usta
Velika Britanija	Laboratorios Leon Farma SA Calle La Vallina S/N Poligono Industrial Navatejera Navatejera, Leon E-24008 Spain	Melkine 1.5mg Tablet	1,5 mg	Tableta	Kroz usta

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. ¹ i 2002. ²; Dada et al., 2010. ³) kao i analiza dva druga ispitivanja (Creinin et al., 2006. ⁴; Glasier et al., 2010. ⁵).

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

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.

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 ²)	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 ²)	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 ²)	Premala težina 0 - 18,5	Normalno 18,5-25	Prekomjerna težina 25-30	Gojaznost ≥ 30
N ukupno	128	1866	699	467
N trudnoće	0	23	9	12
Stopa trudnoća	0,00%	1,23%	1,29%	2,57%
Pouzdanost Interval	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.

Dodatak III

Izmjene odgovarajućih dijelova sažetaka opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku

[Postojeće informacije o lijeku mijenjaju se (uvrštenje, zamjena ili brisanje teksta po potrebi) kako bi odrazile usuglašeni tekst naveden u nastavku]

Za hitne kontraceptive koji sadrže levonorgestrel

A. Sažetak opisa svojstva lijeka

Dio 4.2 Doziranje i način primjene

[...]

[sljedeći odlomak se briše iz ovoga dijela]

Posebne populacije: tjelesna težina od 75 kg ili više

~~U kliničkim je ispitivanjima učinkovitost kontraceptiva bila smanjena u žena tjelesne težine od 75 kg ili više, a levonogestrel nije bio učinkovit u žena tjelesne težine veće od 80 kg (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).~~

[...]

Dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[...]

Ograničeni podaci koji ne dopuštaju donošenje konačnih zaključaka upućuju na to da se djelotvornost <zaštićeno ime> može smanjivati s porastom tjelesne težine ili indeksa tjelesne mase (ITM) (vidjeti dio 5.1). Sve žene hitnu kontracepciju trebaju uzeti što ranije nakon nezaštićenog spolnog odnosa, bez obzira na tjelesnu težinu ili ITM.

[...]

~~U kliničkim je ispitivanjima učinkovitost kontraceptiva bila smanjena u žena tjelesne težine od 75 kg ili više, a levonogestrel nije bio učinkovit u žena tjelesne težine veće od 80 kg (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).~~

[...]

Dio 5.1 Farmakodinamička svojstva

[....]

[Informacije u nastavku se brišu, zajedno s tablicom]

~~U kliničkim je ispitivanjima učinkovitost kontraceptiva bila smanjena u žena tjelesne težine od 75 kg ili više, a levonogestrel nije bio učinkovit u žena tjelesne težine veće od 80 kg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).~~

Stopa trudnoća (95% CI) prema kategorijama tjelesne težine

Tjelesna težina (kg)	<55	{55-65}	{65-75}	{75-85}	≥85
Ukupan broj korisnica	349	608	426	155	193
Broj trudnoća	3	8	6	10	11
Stopa trudnoća	0,9%	1,3%	1,4%	6,4%	5,7%
Interval pouzdanosti	{0,2-2,5}	{0,6-2,6}	{0,5-3,0}	{3,1-11,5}	{2,9-10,0}

[Informacije u nastavku dodaju se u ovaj dio zajedno s dvama tablicama koje slijede]

Podaci o utjecaju velike tjelesne težine/visokog ITM-a na učinkovitost kontraceptiva su ograničeni i nedostatni za donošenje konačnih zaključaka. U trima ispitivanjima Svjetske zdravstvene organizacije nije primijećen trend smanjenja djelotvornosti s porastom tjelesne težine/ITM-a (Tablica 1), dok je u dvama drugim ispitivanjima (Creinin i sur., 2006 te Glasier i sur., 2010) primijećena smanjena djelotvornost kontraceptiva s porastom tjelesne težine ili ITM-a (Tablica 2). U obje meta-analize nisu bili uključeni uzimanje kontraceptiva više od 72 sata nakon nezaštićenog spolnog odnosa (tj. neodobrena uporaba levonorgestrela) i žene koje su imale daljnje nezaštićene spolne odnose.

Tablica 1: Meta-analiza triju ispitivanja SZO-a (Von Hertzen i sur., 1998 i 2002; Dada i sur., 2010)

ITM (kg/m ²)	Pothranjenost 0 – 18,5	Normalna težina 18,5-25	Prekomjerna težina 25-30	Pretilost ≥ 30
Ukupan broj korisnica	600	3952	1051	256
Broj trudnoća	11	39	6	3
Stopa trudnoća	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Interval pouzdanosti	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tablica 2: Meta-analiza ispitivanja koja su proveli Creinin i sur., 2006 te Glasier i sur., 2010

ITM (kg/m²)	Pothranjenost 0 – 18,5	Normalna težina 18,5-25	Prekomjerna težina 25-30	Pretilost ≥ 30
Ukupan broj korisnica	64	933	339	212
Broj trudnoća	1	9	8	11
Stopa trudnoća	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Interval pouzdanosti	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

[....]

B. Uputa o lijeku

[...]

Kada se koristi hitna kontracepcija?

[...]

Ispitivanja upućuju na to da je lijek <zaštićeno ime> manje učinkovit u žena tjelesne težine od 75 kg ili više te da nije učinkovit u žena tjelesne težine veće od 80 kg.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet o alternativnim metodama hitne kontracepcije.

2. PRIJE NEGO POČNETE KORISTITI <zaštićeno ime> <jačina> TABLETE

[...]

Budite posebno oprezni s <zaštićeno ime> <jačina> tabletama

- [...]

— ako imate 75 kg ili više (za više informacija pogledajte dio "Što su <zaštićeno ime> <jačina> tablete i za što se koriste")

[...]

Sve žene hitnu kontracepciju trebaju uzeti što ranije nakon nezaštićenog spolnog odnosa. Neki dokazi upućuju na to da se djelotvornost <zaštićeno ime> može smanjivati porastom tjelesne težine ili indeksa tjelesne mase (ITM), no ti su podaci nedostatni za donošenje konačnih zaključaka. Stoga se <zaštićeno ime> i dalje preporučuje za sve žene, bez obzira na tjelesnu težinu ili ITM.

Savjetujemo Vam da razgovarate sa zdravstvenim djelatnikom ako ste zabrinuti zbog bilo kojeg problema povezanog s uzimanjem hitne kontracepcije.

[...]