

Приложение II

Научни заключения и основания за положително становище при спазване на условията на разрешението за употреба и промяна на кратката характеристика на продукта и листовката, представени от Европейската агенция по лекарствата

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на Mifepristone Linepharma и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Одобреното показание за Mifepristone Linepharma от първоначалната процедура по взаимно признаване е „Медикаментозно прекъсване на интраутеринно развиваща се бременност при последователно прилагане в комбинация с простагландинов аналог до 63 дни от началото на аменореята“. Одобрената дозировка е 200 mg мифепристон като еднократна доза, последвана след 36 до 48 часа от приложението на простагландиновия аналог гемепрост 1 mg вагинално.

Заявлението за Mifepristone Linepharma 200 mg таблетки е хибридно заявление, изготвено в съответствие с член 10, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО, с Mifegyne 200 mg таблетка като референтен продукт. Дозировката на Mifepristone Linepharma е различна от тази на референтния продукт Mifegyne. В сравнение с Mifegyne, който би могъл да се прилага или във висока доза от 600 mg или в по-ниска доза от 200 mg, за Mifepristone Linepharma е одобрена само по-ниската доза от 200 mg. Продуктът е одобрен в Швеция, Дания, Финландия, Исландия и Норвегия.

В настоящата кратка характеристика на продукта за референтния продукт мифепристон се препоръчва приложение на мифепристон в доза от 600 mg, последвана след 36 до 48 часа от приложението на мизопропростол 400 µg перорално или на гемепрост 1 mg вагинално за прекъсване на бременността до 49 дни от началото на аменореята. Алтернативно е одобрено и приложението на 200 mg мифепристон като еднократна доза, при условие че тази доза е последвана след 36 до 48 часа от приложението на простагландиновия аналог гемепрост 1 mg вагинално. Причината за тази алтернатива е фактът, че комбинацията от 200 mg мифепристон с перорален мизопропростол е свързана с потенциално по-висок риск от продължаване на бременността, докато в много проучвания е доказано, че приложението на 1 mg гемепрост вагинално осигурява силно действие на простагландина в комбинация с по-ниска доза мифепристон.

По време на процедурата за повторно прилагане Франция повдига въпрос за потенциален сериозен риск за общественото здраве, тъй като за Стах не е била доказана биоеквивалентност с референтния продукт. По време на следващата процедура по сезиране на CMDh не е постигнат консенсус и CMDh отнася въпроса до CHMP чрез процедурата по сезиране съгласно член 29, параграф 4.

Клиничната документация, представена от притежателя на разрешението за употреба в подкрепа на това заявление съгласно член 10, параграф 3, включва клинични данни и поддържащи фармакокинетични данни под формата на две проучвания за биоеквивалентност.

Притежателят на разрешението за употреба предоставя данни за клиничната ефикасност и безопасност от 2 проучвания, извършени с Mifepristone Linepharma съответно в Мексико и Австралия. Клиничните изпитвания са проведени в сътрудничество с две организации, които са прилагали лекарствения продукт на голям брой жени.

- Организацията Gynuity Health Projects извършва съвместимо с ДКП проучване в Мексико при 1000 жени (отворено, несравнително, проспективно мултицентрово проучване на мифепристон 200 mg последвано след 24 до 48 часа от букално приложение на мизопропростол 800 mcg за прекъсване на бременност до 63 дни). Притежателят на разрешението за употреба предоставя кратък обзор и резюме на това изследване. В сравнение с проучвания, съобщени в публикуваната литература, степента на успех е 97,3%. Няма съобщения за сериозни неочаквани събития, свързани с проучвания курс на лечение.

- Втората организация (Marie Stopes International Australia) е създадена преди стартиране на програма за обучение в Австралия от Therapeutic Goods Administration (TGA) Authorised Prescriber Program. Притежателят на разрешението за употреба предоставя предварителна публикация, включваща данни за 1343 жени. Тази програма е в ход и в периода от 1 септември 2009 г. до 30 юни 2011 г. общо 12 830 жени са подложени на лечение. Право да бъдат лекувани с 200 mg Mifepristone Linepharma перорално, след което с 800 µg мизопропростол, са получили жени, чиято бременност е в рамките на 63 дни аменорея или по-малко. В цялата популация степента на ефикасност (пълно прекъсване, без нужда от допълнителна хирургична процедура) е 96,7%. Ефикасността и безопасността на метода за 12 830 жени, получили това лечение чрез програмата, е както се очаква от клиничните проучвания, съобщени в литературата. Резултатите от тези изпитвания показват много висока степен на успех без неочаквани нежелани събития. Фактът, че мизопропростол за букално приложение, а не гемепрост за вагинално приложение (както се предлага в настоящото заявление), е използван като проследяващо лечение, би могъл единствено да намали степента на успеха и затова е успокоителен за CHMP.

В допълнение притежателят на разрешението за употреба предоставя подкрепящи фармакокинетични данни под формата на две проучвания за биоеквивалентност. Двете проучвания за биоеквивалентност са проведени спрямо Mifegyne (одобрен в ЕИП) и Mifeprex (одобрен в САЩ).

Биоеквивалентност с референтния продукт (Mifegyne) е доказана за AUC, а C_{max} е малко над конвенционалния диапазон на приемане от 80 – 125 % (C_{max} съотношението (90 % ДИ) е 114,4 (103,33 – 126,66)). Въз основа на резултатите от двете клинични проучвания и като се вземе предвид, че Mifepristone Linepharma се дава само веднъж и като еднократна доза, CHMP е на мнение, че по-високата C_{max} няма да повлияе на безопасността или ефикасността на Mifepristone Linepharma.

В допълнение CHMP отбелязва, че проучването с Mifeprex демонстрира биоеквивалентност както за AUC, така и за C_{max}.

Въз основа на гореизложеното, с оглед на лекото повишаване на C_{max}, CHMP е на мнение, че по-висока доза от 200 mg Mifepristone Linepharma не трябва да се прилага и че това трябва да бъде ясно посочено в информацията за продукта, както и че трябва да се извърши проспективно обсервационно проучване с цел оценка на препоръките за предписване на Mifepristone Linepharma за ранно прекъсване на бременността.

Притежателят на разрешението за употреба се съгласява с предложените от CHMP промени на точка 4.2 на КХП и точка 3 на листовката.

Както е предложено от ПРУ, по време на процедура по сезиране на CMDh, протоколът за проспективното обсервационно проучване с цел оценка на препоръките за предписване на Mifepristone Linepharma за ранно прекъсване на бременността е преразгледан от CHMP по време на процедурата по сезиране. Предназначението на този протокол е да предостави допълнителна увереност за безопасността и ефикасността на продукта. Въпреки това CHMP изразява загриженост относно някои неразрешени проблеми по отношение на необходимите изследвания за потенциалния риск от употреба не по предназначение на мифепристон, или чрез използване на по-висока доза или на комбинация с друг простагландинов аналог, различен от гемепрост за вагинално приложение. CHMP е повдигнал и някои други специфични методологически коментари като представителност на предписващите лекари, размер на извадката и критерии за включване. Следователно CHMP е на мнение, че преди началото на клиничното изпитване на националните компетентни органи трябва да се представи преработен протокол за окончателно споразумение, като условие на разрешението за употреба.

Заклучение

Mifepristone Linepharma е подаден чрез хибридно заявление. Дозировката е различна от тази на референтния продукт Mifegyne. В сравнение с Mifegyne, който може да се прилага във висока доза от 600 mg или в по-ниска доза от 200 mg, чрез първата вълна на процедурата по взаимно признаване за Mifepristone Linepharma е одобрена само по-ниската доза от 200 mg и също се предлага в настоящата повторна MRP процедура.

Като се има предвид, че Mifepristone Linepharma се дава само веднъж и като еднократна доза от 200 mg, CHMP е на мнение, че предоставените клинични данни подкрепят факта, че малко по-високата Смах няма да повлияе на ефикасността и безопасността на Mifepristone Linepharma.

Въпреки това CHMP счита, че доза, по-висока от 200 mg Mifepristone Linepharma, не трябва да се прилага и че това трябва да бъде ясно посочено в информацията за продукта. Като условие на разрешението за употреба трябва да се извърши проспективно обсервационно проучване с цел оценка на препоръките за предписване на Mifepristone Linepharma за ранно прекъсване на бременността. CHMP е на мнение, че преди началото на клиничното изпитване притежателят на разрешението за употреба трябва да представи на националните компетентни органи преработен протокол за окончателно споразумение.

Въз основа на горепосоченото CHMP счита, че цялостният профил на ефикасността и безопасността на Mifepristone Linepharma е доказан в достатъчна степен от представените проучвания, и заключава, че съотношението полза – риск за Mifepristone Linepharma в заявеното показание *„Медикаментозно прекъсване на интраутеринно развиваща се бременност при последователно прилагане в комбинация с простагландинов аналог до 63 дни от началото на аменореята“* е благоприятно.

Основания за положително становище при спазване на условията на разрешението за употреба и промяна на кратката характеристика на продукта и листовката

Като се има предвид, че

- Комитетът взема предвид нотификацията на сезирането, отправено от Франция по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО на Съвета;
- Комитетът е преразгледал всички налични данни, представени от притежателя на разрешението за употреба, за решаване на потенциалния сериозен риск за общественото здраве, по-специално ефикасността и безопасността по отношение на дозовата схема от 200 mg Mifepristone Linepharm;
- Комитетът счита, че цялостната ефикасност и безопасност са доказани от представените проучвания;
- CHMP е на мнение, че доза, по-висока от 200 mg, не трябва да се прилага и че това трябва да бъде ясно посочено в информацията за продукта. В допълнение трябва да се извърши проспективно обсервационно проучване с цел оценка на препоръките за предписване на Mifepristone Linepharma за ранно прекъсване на бременността;
- Поради това Комитетът заключава, че съотношението полза-риск за Mifepristone Linepharma в заявените показания е благоприятно;

СНМР препоръчва издаването на разрешение за употреба, при спазване на препоръчително условие по отношение на безопасната и ефективна употреба на лекарствения продукт, както е посочено в Приложение IV, за който променените точки в кратка характеристика на продукта и листовката са посочени в Приложение III за Mifepristone Linerpharma и свързани с него имена (вж. Приложение I).