

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

На 17 септември 2014 г. Gedeon Richter Plc подава заявление за Levonelle и свързани с него имена чрез процедура за взаимно признаване на промени от тип II (УК/Н/0803/001/II/022), като референтната държава членка е Обединеното кралство. Засегнатите държави членки са: Австрия, Белгия, Чешка република, Германия, Гърция, Испания, Франция, Ирландия, Исландия, Италия, Литва, Люксембург, Нидерландия, Норвегия, Полша, Португалия и Швеция.

Заявената промяна се състои в добавяне на ефавиренц към списъка на лекарствата, които взаимодействат с левоноргестрел (LNG) в кратката характеристика на продукта и в листовката на Levonelle 1500 микрограма (mcg) таблетки.

Промените от тип II са започнати на 17 септември 2014 г. Всички държави членки подкрепят наличието на клинично значимо взаимодействие, но някои остават несигурни относно препоръките за овладяване на взаимодействието. По тази причина на 17 юни 2015 г. Обединеното кралство сезира Координационата група за взаимно признаване и за децентрализираната процедура — лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh), съгласно член 13, параграф 1 от Регламент (ЕО) № 1234/2008. Шестдесетдневната процедура на CMDh започва на 3 август 2015 г. На 1 октомври 2015 г., ден 60 от процедурата на CMDh, е съгласувано окончателно становище от повечето държави членки, с изключение на Италия. Тъй като не е постигнато съгласие, е сезиран CHMP.

На 1 октомври 2015 г. Обединеното кралство в качеството си на референтна държава членка започва сезиране по член 13, параграф 2 от Регламент (ЕО) № 1234/2008. От CHMP се изисква да даде становище относно това, дали двойната доза от LNG 1500 mcg е подходяща форма на спешна контрацепция за пациенти, които приемат съпътстващи индуктури на чернодробните ензими след полов акт без предпазни средства или след неуспех на контрацептивен метод, по-специално при жени, които не желаят или не са способни да използват нехормонални методи, например медно вътрематочно устройство (ВМУ).

Обхватът на процедурата е ограничен до Levonelle и свързаните с него имена, които са разрешени в Европейския съюз (ЕС) като спешна хормонална контрацепция (ЕНС). Levonelle 1500 mcg и свързаните с него имена представлява самостоятелна таблетка.

Общо резюме на научната оценка на CHMP

CHMP разглежда всички налични данни от клиничните проучвания, публикуваната литература, опита след разрешаването, включително писмените отговори, предоставени от ПРУ, и резултатите от писмена консултация с пациенти, потребители и здравни специалисти в ЕС. По-долу е предоставено резюме на заключенията.

(i) Понижение на плазмените нива на ефавиренц и други ензимни индуктори

Проучването на Carten et al. (2012)¹ използва кръстосан подход и клинично значима доза ефавиренц; форматът е приемлив за проучване на лекарствено взаимодействие. Въпреки някои колебания най-общо данните показват постоянно и подчертано понижение на плазмените нива на LNG, приблизително наполовина, при съпътстващо приложение на ефавиренц с понижения на LNG AUC₀₋₁₂ от >40%, което се наблюдава при 90% от жените. В допълнение, плазмените нива на LNG са по-ниски в сходна степен, когато LNG се прилага чрез контрацептивни импланти при приемащите ефавиренц в сравнение с ХИВ-позитивни жени, които все още нямат нужда от

¹ Carten ML, Kiser JJ, Kwara A, Mawhinney S, Cu-Uvin S. (2012) Pharmacokinetic Interactions between the Hormonal Emergency Contraception, Levonorgestrel (Plan B), and Efavirenz. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, 2012:137192, 4 pages

антиретровирусна терапия. Взети заедно, данните показват, че степента на ефекта от ефавиренц е надеждно оценена¹.

Повдигнат е въпросът за разделното дозиране, използвано в проучването¹ за разрешената към настоящия момент еднократна доза LNG. Ограничените данни с LNG в доза от 6 mg, показват по-висока Стах от наблюдаваната при 1,5 mg, което предполага, че не се наблюдава насищане на поемането на LNG при стандартната доза ЕНС. На второ място е установено, че AUC, основната мярка за експозиция,² обикновено е дозозависима. На последно място, като дозов режим¹ е използвано предходно одобреното дозиране на Levonelle, което е изменено на еднократна доза от 1500 mcg, след като е показано, че AUC_{0-∞} води до сходна експозиция и че няма разлики между ефективността или безопасността на LNG 2 x 750 mcg таблетки (12 часов интервал) и LNG 1500 mcg таблетка, приложена като еднократна доза.

Поради това CHMP счита, че констатациите от горепосоченото проучване¹ следва да се отнасят и за ЕНС с LNG, когато LNG се приема като еднократна доза от 1500 mcg.

Към настоящия момент не са налични специфични данни за взаимодействията на други индуктори на ензими с дози LNG за ЕНС. От друга страна, проучванията след 14 дни на лечение с жълт кантарион установяват сходни >50% понижения в AUC за мидазолам или алпразолам, използвани като сонди за активността на CYP 3A4. Също така са наблюдавани понижения в експозицията на LNG компонентата на комбинираните хормонални контрацептиви с няколко ензимни индуктора: AUC на LNG е понижена с 36 до 47% понижения с окскарбазепин; 40 до 46% с карбамазепин; 42% с фенитоин; 37% с есликарбазепин; и 40% с перампанел.

(ii) Клинична значимост на понижените плазмени нива на LNG

CHMP потвърждава ограничените клинични данни по отношение на липсата на ефикасността на съдържащите LNG контрацептиви при съвместно приложение с CYP 3A4 ензимни индуктори, чрез които да се прецени клиничната значимост на понижените плазмени нива на LNG при ЕНС.

Данните относно това, дали по-ниски нива на LNG могат да бъдат ефективни за ЕНС, също са ограничени. В малко проучване (n=58 жени, с кръстосан подход) е показана съпоставима ефикасност за 750 и 1500 mcg LNG; за крайна точка е използвано нарушаването на овулацията³, като LNG се приема във фоликуларната фаза, т.е. преди овулацията.

Две проучвания на паралелни групи изследват контрацептивната ефикасност на по-ниски дози LNG: в едно проучване при 361 жени се наблюдават сходни общи нива на бременност, когато таблетките LNG се вземат 8 часа след половия акт без предпазни средства, като са използвани две лекарствени форми от 750 mcg таблетки LNG, които не са биоеквивалентни. Друго проучване разглежда контрацептивната ефикасност на LNG в дози до 400 mcg, приемани 3 часа след половия акт без предпазни средства, при общо 4631 жени. Експозицията на LNG в доза от 400 mcg представлява най-голямата група: проучени са 2801 пациенти, 71% за > 6 месеца и 48% за > 12 месеца. В групата, третирана с 400 mcg LNG, има 75 бременности, което означава ниво на неуспех от 3,52% и ниво на неуспех на метода от 1,69%. Разрешената към настоящия момент доза от 1500 mcg не е включена в нито едно от проучванията за ефикасност на контрацептива, затова не е възможно пряко сравнение на ефикасността. И двете посочени проучвания на контрацептивната ефикасност изрично изискват или разрешават многократна употреба на LNG по време на цикъла и изследват контрацептивната ефикасност при употреба на LNG в рамките на 3

² Johansson E, Brache V, Alvarez F, Faundes A, Cochon L, Ranta S, Lovern M, Kumar N. (2002) Pharmacokinetic study of different dosing regimens of levonorgestrel for emergency contraception in healthy women. Hum Reprod.; 17(6):1472-6.

³ Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, et al. (2004) Pituitary ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. Contraception 70(6):442-50

или 8 часа след половия акт без предпазни средства, а не когато се използва съгласно текущия дозов режим, а именно в рамките на 72 часа от половия акт без предпазни средства. Това е важно, тъй като контрацептивната ефикасност на ЕНС с LNG намалява с отдалечаването във времето от половия акт без предпазни средства: от 95% в рамките на 24 часа до 58%, ако се започне между 48 и 72 часа. За момента не е известна най-малката ефективна доза на LNG за ЕНС.

В допълнение, когато се обмислят други форми на контрацепция, съдържаща LNG, се очертава постоянен модел на понижен контрацептивен контрол, или под формата на внезапно кървене или овулация, или като бременности, които се забелязват при понижени плазмени нива на LNG при съпътстваща терапия с ензимни индуктори. По-конкретно, следва да се отбележат трите нежелани бременности сред приемащите ефавиренц жени в 48-седмично проучване с LNG импланти, а ПРУ разполага с шест доклада след разрешаването в своята база данни за неуспех на контрацепцията при употреба на жълт кантарион, друг ензимен индуктор.

Въпреки че има малко съобщения за нежелана лекарствена реакция — неуспех на контрацепцията при съпътстваща употреба на ензимни индуктори и ЕНС с LNG, и нито едно специално за ефавиренц, това вероятно се дължи на значително понижено съобщаване на загуба на ефикасност, като се вземат предвид очакваните нива на неуспех и широкото приложение на ЕНС с LNG. Причините за понижено съобщаване не са известни, но могат да се дължат на очакване за по-ниска ефикасност в сравнение с други контрацептиви.

За неуспешните форми на контрацепция, съдържаща LNG, се счита, че понижената ефикасност, дължаща се на понижени плазмени нива, води до повишен риск от бременност. Това е отчетено в клиничните ръководства и в информацията за продукта за хормоналните контрацептиви, които препоръчват приложение на допълнителна или алтернативна контрацепция.

CHMP се съгласява, че нивата на плазмена експозиция на LNG варират между отделните жени, но данните от проучванията с комбинирани хормонални контрацептиви показват, че плазмените нива на LNG са устойчиво понижени от съпътстващата употреба на индуктори на чернодробните ензими, основно на индуктори на CYP3A4 ензимите. Проведено наскоро проучване със спешна контрацепция, съдържаща LNG¹, показва, че съпътстващото приложение на ефавиренц понижава плазмените нива на LNG (AUC) с около 50%. Най-ниската ефективна доза на LNG за спешна контрацепция не е установена, но е важно да се запазят маржовете за ефикасност на контрацепцията при приемащите ензимни индуктори.

(iii) Възможности за контрол — Повишаване на дозата / алтернативно лечение

Към настоящия момент в кратката характеристика на продукта и в листовката на Levonelle 1500 mcg и свързаните с него имена се изброяват редица ензимни индуктори, които могат да повлияят на контрацептивната ефикасност, но не е предоставена информация за степента на ефекта и не се препоръчва подходящ контрол на взаимодействието, различен от това жената да уведоми своя лекар. Специализираните клиници невинаги са запознати със значението на взаимодействията и жените разчитат на клиничен съвет от специалист. Поради това CHMP препоръчва в кратката характеристика на продукта да се добави ясна препоръка за контрол на тези взаимодействия при всички лекарствени продукти за ЕНС.

Кратките характеристики на продукта за обикновените контрацептивни продукти, съдържащи LNG, препоръчват употреба на допълнителни или алтернативни методи на контрацепция в зависимост от продължителността на употребата на ензимен индуктор.

Прието е, че жена, която използва ензимен индуктор, в най-добрия случай ще използва метод, който не се повлиява от това взаимодействие; действително такива жени е малко вероятно да имат нужда от ЕНС. Това обаче може да не е реалистично във всички ситуации. Към настоящия

момент се предлагат две други форми на спешна контрацепция, улипристал ацетат и медно ВМУ. Информацията за продукта за улипристал ацетат препоръчва да се избягва употреба със съпътстващи ензимни индуктори поради усилен метаболизъм. Поставянето на медно ВМУ е процедура, която изисква умения, и тази опция може да не е достъпна, подходяща или приемлива за всички жени. Освен това, за да има достъп до това, жената трябва първо да е запозната с рисковете, свързани с лекарствата, които взаимодействат с LNG. По тази причина CHMP заключава, че има нужда от своевременен и ясен съвет относно клинично значимите взаимодействия.

Част от този съвет към жените е за коригиране на дозата, за да се компенсират понижените плазмени нива на LNG, когато се използват FEV и други ензимно-индуциращи лекарства. Въз основа на наличните данни се предлага да се използва двойна доза LNG за ЕHC по време на и в продължение на 4 седмици след спиране на лечението с ензимните индуктори, посочени към момента в кратката характеристика на продукта за съответния лекарствен продукт. Въз основа на това се препоръчва двойна доза LNG за ЕHC за приемащите EFV и всякакви други ензимни индуктори. Медни ВМУ могат да се използват до 5 дни след половия акт без предпазни средства, но това може да не е възможно за всички жени по медицински съображения (напр. скорошна експулсия или перфорация, рецидивиращи вагинални инфекции и повишени риск от кървене не са желателни при пациентите с ХИВ от женски пол), поради проблеми с достъпа (липса на подходящо обучен здравен специалист) или поради личен избор (напр. за жени, които не са в продължителни връзки към момента на половия акт без предпазни средства). На последно място, решението дали медно ВМУ е подходящо за дадена жена трябва да бъде клинично обосновано, като се отчетат индивидуалните обстоятелства, свързани с жената.

CHMP обмисля вероятността двойната доза да не е достатъчна, за да се компенсират напълно ефектите на силните ензимни индуктори. Въпреки че подобна вероятност действително съществува, двойната доза все пак ще доведе до по-високи плазмени нива на LNG, отколкото при настоящата дозировка, и по този начин ще се намали рискът от неуспех на контрацепцията. Интересно е, че наскоро публикувано малко фармакокинетично проучване⁴ при жени с наднормено тегло спрямо жени с нормален индекс на телесната маса (BMI) установява, че C_{max} и $AUC_{(0-2,5\text{часа})}$ на общия LNG се удвоява при използване на двойна доза LNG за ЕHC (3000 mcg LNG). Въпреки че не прави връзка с ензимни индуктори, проучването допуска, че линейността на C_{max} се поддържа до 3 mg LNG.

Обратното, двойната доза може да компенсира в прекомерна степен ефектите на по-слабите ензимни индуктори. В този случай обаче експозицията на LNG би била по-малка от тази за жена, която приема двойна доза (т.е. 3 mg LNG), в случай че не използва съпътстващ ензимен индуктор. Неклиничните данни, едно проучване с проспективна кохорта, което изследва резултатите от бременността след неуспех на ЕHC с LNG, и данните от съобщения след разрешаването за предозиране предполагат, че предозирането (на база еднократно или инцидентно предозиране) не предизвиква тежки нежелани лекарствени реакции и не са повдигнати нови опасения по отношение на безопасността. По този начин опасенията по отношение на безопасността, свързани с прекомерно компенсиране на по-слабите ензимни индуктори, също изглеждат малко вероятни.

В заключение, CHMP се съгласява, че въпреки че употребата на медно ВМУ може да е предпочитан вариант за спешна контрацепция за употреба с всички ензимни индуктори, препоръчването на двойна доза LNG за ЕHC представлява прагматична възможност за контрол без значими известни проблеми с безопасността, за да се понижи рискът от неуспех на

⁴ Edelman, A.B., Cherala, G., Blue, S.W., Erikson, D.W., Jensen, J.T., (2016) Impact of obesity on the pharmacokinetics of levonorgestrel-based emergency contraception: single and double dosing. Contraception, in press.

контрацепцията при жени, които не могат или не искат да използват медно ВМУ. Предложените промени в текстовете на кратката характеристика на продукта и на листовката разрешават подходящо всички опасения.

(iv) Съобщение до здравните специалисти и пациентите за двойното дозиране за контрол на ЕНС

CHMP повдигна опасения за възможността от грешки при употреба на лекарството във връзка с отпускането без рецепта (т.е. целеви пациенти, които не използват двойната доза поради незнание). Здравните специалисти и пациентите трябва да бъдат запознати с опасенията, свързани с взаимодействието и други препоръки. Счита се, че не е необходимо специално обучение за здравните специалисти, а по-скоро трябва да се издаде съобщение от типа „директно съобщение до здравните специалисти“ (DHPC), в което са обяснени промените в съветите за предписване. В това отношение CHMP препоръчва националните компетентни органи да изложат измененията в кратката характеристика на продукта, както и причините за тях чрез обичайните средства за комуникация със здравните специалисти.

Освен това CHMP счита, че указанията за променена доза за приемащите ензимни индуктори трябва да бъде включена в листовката на продукта и да бъде подчертана на външната картонена опаковка, тъй като информацията трябва да бъде налична преди или по време на закупуването на лекарствени продукти, за да се вземе подходящ брой опаковки. В това отношение CHMP препоръчва, с оглед да се подобри предоставянето на информацията, ефектът на ензимните индуктори да бъде включен непосредствено след обичайните инструкции за дозиране от същата страна на картонената опаковка.

По този начин CHMP цели да гарантира, че указанията за дозиране са възможно най-ясни върху означенията на външната картонена опаковка и в листовката, за да се запази отпускането без рецепта, без да се повишава рискът от грешки при употреба на лекарството. За да се оцени ефективността и яснотата на тази препоръка в информацията за продукта, е проведена консултация с групи от пациенти и потребители, както и със съответните здравни специалисти в ЕС. Тя показва, че по-голямата част от потенциалните потребители биха могли правилно да определят от предоставената информация кога е уместно да се използва еднократна доза и кога — двойна, поради съпътстваща или скорозна употреба на лекарства, които взаимодействат, или кога да се потърси съвет от здравен специалист. Отговорите подчертават също ниско ниво на осведоменост относно взаимодействията с LNG за ЕНС, което подчертава необходимостта от проактивни национални съобщения за резултатите от настоящото преразглеждане. По тази причина, за да улесни комуникацията на национално ниво, CHMP обсъди основните моменти в съобщението до здравните специалисти и пациентите.

Освен това, тъй като научните заключения на тази оценка се отнасят и за лекарствени продукти, съдържащи 750 mcg LNG, показани за спешна контрацепция, ПРУ трябва да вземат предвид тази препоръка и съответно да приложат научните заключения за тези продукти.

Доколкото други лекарствени продукти, съдържащи 750 mcg и 1500 mcg LNG, показани за спешна контрацепция, не са включени в тази оценка, но са разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури за разрешаване от страна на държавите членки, CHMP препоръчва засегнатите държави членки да вземат предвид тези научни заключения.

В обобщение, Комитетът заключава, че съотношението полза/риск за Levonelle 1500 mcg и свързаните с него имена остава благоприятно, при условие че бъдат въведени съгласуваните промени в информацията за продукта.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че

- Комитетът взе предвид сезирането по член 13, параграф 2 от Регламент (ЕО) № 1234/2008.
- Комитетът разгледа всички налични данни от клиничните проучвания, публикуваната литература, опита след разрешаването, включително отговорите, предоставени от притежателя на разрешението за употреба (ПРУ), в подкрепа на ефикасността и безопасността на Levonelle 1500 mcg и свързаните с него имена във връзка с взаимодействието с ефавиренц. Освен това Комитетът обсъди данните по отношение на други чернодробни ензимни индуктори, включително барбитурати и други лекарства за лечение на епилепсия, лекарства за лечение на туберкулоза, например рифампицин и билкови лекарства, съдържащи жълт кантарион.
- Комитетът също така взе предвид писмените консултации с потребители, пациенти и здравни специалисти, преди да препоръча съгласуваните промени в информацията за продукта.
- CHMP заключава, че с оглед на наличните данни за Levonelle 1500 mcg и свързаните с него имена трябва да се предостави информация за ефектите на ефавиренц и другите индуктори на чернодробните ензими при съвместно приложение или в рамките на 4 седмици след прекратяването на лечението с всякакви ензимни индуктори. По конкретно, за да се овладее ефектът на това взаимодействие, промените в информацията за продукта включват препоръка за коригиране на двойната доза Levonelle 1500 mcg и свързаните с него имена, когато медно ВМУ не е подходящо или не е налично.

С оглед на гореизложеното Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Levonelle 1500 mcg и свързаните с него имена остава благоприятно, при условие че бъдат въведени съгласуваните промени в информацията за продукта.

Вследствие на това, Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба на Levonelle 1500 mcg и свързаните с него имена.