

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Dne 17. září 2014 společnost Gedeon Richter Plc předložila žádost pro přípravku Levonelle a související názvy prostřednictvím postupu vzájemného uznávání (MRP) pro změnu typu II (UK/H/0803/001/II/022), ve kterém jako referenční členský stát (RMS) působilo Spojené království. Dotčenými členskými státy (CMS) byly: Belgie, Česká republika, Francie, Irsko, Island, Itálie, Litva, Lucembursko, Německo, Nizozemsko, Norsko, Polsko, Portugalsko, Rakousko, Řecko, Španělsko a Švédsko.

Požadovaná změna spočívala v zařazení efavirenu na seznam léčivých přípravků, které interagují s levonorgestrel (LNG), a uvedení této skutečnosti v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci pro přípravku Levonelle 1 500mikrogramové (mcg) tablety.

Změna typu II byla zahájena dne 17. září 2014. Informaci o existenci klinicky významné interakce podpořily všechny členské státy, nicméně několik z nich si nebylo jisto doporučením, jak tuto interakci zvládnout. Proto dne 17. června 2015 předalo Spojené království postup koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) podle čl. 13 odst. 1 nařízení ES č. 1234/2008. Dne 3. srpna 2015 byl zahájen 60denní postup skupiny CMDh. Šedesátý den postupu skupiny CMDh připadl na 1. října 2015, kdy většina členských států, kromě Itálie (IT), vydala své závěrečné stanovisko. Vzhledem k tomu, že nebylo dosaženo shody, byl postup předložen výboru CHMP.

Dne 1. října 2015 Spojené království (UK) jako referenční členský stát zahájilo postup podle čl. 13 odst. 2 nařízení Komise (ES) č. 1234/2008. Výbor CHMP byl požádán o vydání stanoviska, zda je dvojitá dávka LNG 1 500 mikrogramů vhodnou nouzovou antikoncepcí po nechráněném pohlavním styku nebo při selhání antikoncepční metody u pacientek, které zároveň užívají indukory jaterních enzymů, a zejména u žen, které nejsou ochotny nebo schopny používat nehormonální metody jako nitroděložní tělísko na bázi mědi (Cu-IUD).

Předmětem tohoto postupu byl přípravek Levonelle a související názvy, které jsou schváleny v Evropské unii (EU) jako nouzová hormonální antikoncepce (EHC). Přípravek Levonelle 1 500 mcg a související názvy jsou k dispozici ve formě jedné tablety.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Výbor CHMP přezkoumal všechny dostupné údaje z klinických studií, publikované literatury, zkušeností po uvedení přípravku na trh včetně odpovědí předložených držitelem rozhodnutí o registraci v písemné formě a výsledků písemných konzultací s pacientkami a spotřebitelkami a od zdravotníků v rámci EU. Níže je uvedeno příslušné shrnutí závěrů.

(i) Snížení plazmatických hladin efavirenu a jiných enzymových induktorů

Ze studie autorů Carten a kol. (2012)¹, prováděné jako zkřížená studie, vyplývá, že klinicky odpovídající dávka efavirenu a rozsah byly přiměřené z hlediska studie lékové interakce. Navzdory některým variabilitám z dat celkově vyplývá stále a významné snížení plazmatických hladin LNG přibližně o polovinu při souběžném podávání efavirenu, přičemž pokles LNG AUC₀₋₁₂ o > 40 % byl zaznamenán u 90 % žen. Navíc u pacientek užívajících efavirenz ve srovnání s HIV pozitivními ženami, které dosud nepotřebovaly antiretrovirovou léčbu, byly plazmatické hladiny LNG v podobném rozsahu nižší, pokud byl LNG podáván v antikoncepčních implantátech. Celkově z toho vyplývá, že rozsah účinku efavirenu byl odhadnut spolehlivě¹.

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

Stoupl význam rozděleného dávkování použitého ve studiu jedné dávky LNG, jak je v současné době schválená. Z omezených údajů týkajících se 6mg dávky LNG vyplývá vyšší hodnota C_{max} než u dávky 1,5 mg, tudíž u standardní dávky nouzové hormonální antikoncepce nedochází k saturaci vychytávání LNG. Za druhé bylo zjištěno, že AUC, hlavní měřítko expozice,² je obecně úměrná dávce. A konečně použité dávkovací schéma¹ bylo již dříve schváleným dávkováním přípravku Levonelle, které bylo změněno na jednu 1 500mikrogramovou dávku po prokázání, že hodnota $AUC_{0-\infty}$ vedla ke stejné expozici a že nebyly zjištěny žádné rozdíly mezi účinností a bezpečností LNG ve formě 2 x 750mikrogramových tablet (podaných ve 12hodinovém intervalu) a LNG podaného ve formě jedné 1 500mikrogramové tablety.

Proto výbor CHMP zastává stanovisko, že výsledky z výše zmíněné studie¹ by měly stejně platit i pro levonorgestrelovou EHC užívanou ve formě jedné 1 500mikrogramové dávky.

V současné době nejsou k dispozici specifická data pro interakci jiných enzymových induktorů s dávkami LNG v EHC. Nicméně ze studií provedených po 14denní léčbě třezalkou tečkovanou vyplývá podobný > 50% pokles AUC pro midazolam nebo alprazolam, které byly použity jako sondy aktivity CYP 3A4. U několika enzymových induktorů byly rovněž zaznamenány poklesy expozice u levonorgestrelové složky kombinované hormonální antikoncepce: LNG AUC poklesla o 36 až 47 % v případě oxkarbazepinu, o 40 až 46 % v případě karbamazepinu, o 42 % u fenytoinu, 37 % u eslikarbazepinu a o 40 % u perampanelu.

(ii) Klinický význam snížených plazmatických hladin LNG

Výbor CHMP vzal na vědomí omezená klinická data týkající se nedostatečného účinku antikoncepce obsahující LNG při souběžném užívání induktorů enzymu CYP 3A4, na základě kterých se hodnotí klinický význam snížených plazmatických hladin LNG během užívání EHC.

Rovněž jsou k dispozici omezená data o tom, zda jsou nižší hladiny LNG v případě EHC účinné. Z jedné malé studie (n=58 žen, zkřížená studie) s cílovým ukazatelem³ přerušení ovulace vyplývá srovnatelná účinnost 750 a 1 500 mikrogramů LNG, pokud se LNG užívá ve folikulární fázi, tedy před ovulací.

Dvě studie s paralelními skupinami zkoumaly antikoncepci s nižšími dávkami LNG: z jedné studie u 361 žen vyplývá podobná hrubá míra výskytu těhotenství při užívání LNG ve formě dvou 750mikrogramových levonorgestrelových tablet, které nebyly biologicky srovnatelné, 8 hodin po nechráněném sexuálním styku. Druhá studie zkoumala účinnost antikoncepce s dávkami LNG až 400 mikrogramů, které užilo celkem 4 631 žen 3 hodiny po nechráněném pohlavním styku. Expozice 400 mikrogramů LNG představovala největší skupinu, která zahrnovala 2 801 zkoumaných pacientek, 71 % po dobu > 6 měsíců a 48 % po dobu > 12 měsíců. Ve skupině léčené 400 mikrogramy LNG bylo hlášeno 75 otěhotnění, z čehož vyplývá 3,52% míra selhání a 1,69% míra selhání metody. Dávka 1 500 mikrogramů, která je v současné době registrovaná, nebyla použita v žádné ze studií účinnosti antikoncepce, proto není možné přímo porovnat účinnost. Obě zde zmíněné studie účinnosti antikoncepce vyžadovaly nebo umožňovaly opakované užívání LNG během cyklu a tyto studie zkoumaly účinnost antikoncepce při užití LNG během 3 nebo 8 hodin po nechráněném pohlavním styku, a nikoliv při užití režimu, který je v současné době doporučen, tedy do 72 hodin od nechráněného pohlavního styku. To je významné vzhledem k tomu, že účinnost antikoncepce LNG EHC s dobou uplynulou od nechráněného pohlavního styku klesá: z 95 % během 24 hodin na 58 % při užití po 48 až 72 hodinách. V současné době není minimální účinná dávka LNG EHC známa.

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.

Navíc uvážíme-li ostatní formy antikoncepce obsahující LNG, byl v souvislosti se sníženými plazmatickými hladinami LNG při souběžném užívání enzymových induktorů zaznamenán konzistentní model snížené antikoncepční kontroly, ať už jde o krvácení z průniku, ovulaci nebo těhotenství. Je pozoruhodné, že u uživatelék efavirenu v rámci 48týdenní studie LNG implantátů došlo ke 3 nechtěným otěhotněním a držitel rozhodnutí o registraci v databázi našel 6 zpráv z období po uvedení přípravku na trh, které se týkají selhání antikoncepce v souvislosti s třezalkou tečkovanou, dalšího enzymového induktora.

Přestože je k dispozici několik zpráv o nežádoucích účincích léčivého přípravku týkajících se selhání použité metody antikoncepce při současném podávání enzymových induktorů a LNG EHC a přestože není k dispozici žádná zpráva týkající se konkrétně efavirenu, souvisí tato skutečnost s ohledem na předpokládanou míru selhání antikoncepce a rozšířené používání LNG EHC pravděpodobně s podstatným nedostatečným hlášením ztráty účinnosti obecně. Důvody nedostatečného hlášení nejsou známy, ale může k tomu docházet v důsledku očekávané nižší účinnosti ve srovnání s jinou antikoncepcí.

U nepohotovostních forem antikoncepce obsahujících LNG snížená účinnost vyplývající ze snížených plazmatických hladin vede pravděpodobně ke zvýšenému riziku otěhotnění. Tato skutečnost je zohledněna v klinických pokynech a informacích o přípravku pro hormonální antikoncepci, které doporučují použít další nebo alternativní antikoncepci.

Výbor CHMP souhlasil s tím, že plazmatické expoziční hladiny LNG se mezi ženami liší, ale z údajů získaných ze studií kombinované hormonální antikoncepce vyplývá, že plazmatické hladiny LNG jsou při současném užívání induktorů jaterních enzymů, zejména induktorů CYP3A4 enzymů, trvale sníženy. Nedávná studie nouzové antikoncepce obsahující LNG¹ ukázala, že současné podávání efavirenu snižuje plazmatické hladiny LNG (AUC) přibližně o 50 %. Minimální účinná dávka LNG v nouzové antikoncepci nebyla dosud stanovena, nicméně u uživatelék enzymových induktorů je důležité zachovat rozmezí účinnosti antikoncepce.

(iii) Možnosti řízení - zvýšení dávky / alternativní léčba

V současném souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci pro přípravek Levonelle 1 500 mcg a související názvy je uvedena řada enzymových induktorů, které mohou mít vliv na antikoncepční účinek, ale neposkytují žádnou informaci o rozsahu účinku ani doporučení ohledně příslušného řízení této interakce, pouze to, aby se žena poradila s lékařem. Specializované kliniky nemusí být nutně informovány o důležitosti interakcí a ženy se na doporučení specializovaných klinik spoléhají. Proto CHMP doporučil všem potenciálním poskytovatelům EHC zahrnout do souhrnu údajů o přípravku jasné pokyny pro řízení těchto interakcí.

Souhrny údajů o přípravku pro běžné antikoncepční přípravky obsahující LNG uvádějí doporučení o používání další nebo alternativní metody antikoncepce v závislosti na délce používání enzymového induktoru.

Je přijatelné, aby žena užívající enzymový induktor v ideálním případě používala metodu, která není interakcí ovlivněna, nicméně takové ženy by pravděpodobně nepotřebovaly EHC. To však nemusí být ve všech situacích uskutečnitelné. V současné době jsou k dispozici další dvě formy nouzové antikoncepce, ulipristal acetát a Cu-IUD. V informacích o přípravku pro ulipristal acetát se vzhledem ke zvýšenému metabolismu doporučuje vyvarovat se užívání souběžně s enzymovými induktory. Zavedení Cu-IUD představuje kvalifikovaný postup a tato metoda nemusí být dostupná, vhodná nebo přijatelná pro všechny ženy. Navíc před zavedením Cu-IUD musí být žena nejprve informována o rizicích souvisejících s léčivými přípravky, které interagují s LNG. Proto výbor CHMP dospěl k závěru, že je nezbytné poskytovat včasné a jasné poradenství ohledně klinicky významných interakcí.

Část tohoto poradenství pro ženy se týká úpravy dávkování k vyrovnání snížených plazmatických hladin LNG při používání EFV a jiných léčivých přípravků indukujících enzymy. Na základě dostupných údajů bylo navrženo užívání dvojitě dávky LNG EHC v průběhu léčby jakýmkoliv enzymovým induktorem, který je v současné době uveden v souhrnu údajů o tomto přípravku, 4 týdny po jejím přerušení. Na základě toho se u všech uživatelék EFV a všech ostatních enzymových induktorů doporučuje dvojitá dávka LNG EHC. Cu-IUD lze použít během až 5 dnů po nechráněném pohlavním styku, nicméně tato metoda nemusí být vhodnou volbou pro všechny ženy, a to ze zdravotních důvodů (např. není žádoucí u žen s HIV po nedávné expulzi nebo perforaci, opakovaných vaginálních infekcích a zvýšeném riziku krvácení), z důvodů nedostupnosti metody (nedostupnost náležitě vyškolených zdravotnických pracovníků) nebo na základě vlastního rozhodnutí (např. ženy, které v době nechráněného pohlavního styku neudržují dlouhodobý vztah). A rozhodnutí o tom, zda je Cu-IUD pro ženu vhodné, nebo ne, by mělo být klinickým rozhodnutím, které zohledňuje individuální situaci každé ženy.

Výbor CHMP zvažoval možnost, že dvojitá dávka nemusí být pro úplnou kompenzaci účinků silných enzymových induktorů dostatečná. Navzdory existenci této možnosti by dvojitá dávka podle současného dávkování vedla k tvorbě vyšších plazmatických hladin LNG, což by snížilo riziko selhání antikoncepčního účinku. Je zajímavé, že z nedávno zveřejněné malé farmakokinetické studie⁴ obézních žen oproti ženám s normálním BMI vyplývá, že při použití dvojitě dávky LNG EHC (3 000 mikrogramů LNG) došlo ke zdvojnásobení C_{max} a $AUC_{(0-2.5h)}$ celkového LNG. I když tato studie neměla souvislost s induktory jaterních enzymů, naznačuje, že linearita C_{max} je zachována až do 3 mg LNG.

Naopak dvojitá dávka může vést k nadměrné kompenzaci účinků slabších enzymových induktorů. Nicméně v tomto případě by expozice LNG byla nižší než expozice u ženy, která užíla dvojitou dávku (tj. 3 mg LNG) bez souběžné léčby enzymovým induktorem. Z neklinických údajů, prospektivní kohortové studie zkoumající výsledky lidského těhotenství po selhání LNG EHC a z údajů ze zpráv o předávkování zveřejněných po uvedení přípravku na trh vyplývá, že předávkování (jednorázové nebo občasné) nevyvolává závažné nežádoucí účinky, a tudíž nebyly vzneseny žádné nové obavy ohledně bezpečnosti. Proto se obavy ohledně bezpečnosti v souvislosti s nadměrnou kompenzací slabších enzymových induktorů rovněž jeví jako nepravděpodobné.

Závěrem výbor CHMP souhlasil s tím, že i když může být při užívání jakýchkoli enzymových induktorů metoda Cu-IUD upřednostňována před nouzovou antikoncepcí, doporučení dvojitě dávky LNG EHC s ohledem na snížení rizika selhání antikoncepce u žen, které nemohou nebo nechtějí používat Cu-IUD, představuje možnost pragmatického řízení bez významných známých bezpečnostních otázek. Navrhované změny znění souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace náležitě zohledňují všechny obavy.

(iv) Sdělení pro zdravotníky a pacienty ohledně dvojitě dávky EHC

Výbor CHMP vyjádřil obavy ohledně možných chyb při podávání léčivého přípravku v souvislosti se skutečností, že výdej přípravků není vázána na lékařský předpis (tj. cílové pacientky nejsou informovány o nutnosti užití dvojitě dávky). Je nutné informovat zdravotníky a pacienty o obavách ohledně interakce a souvisejících doporučeních. Má se za to, že pro zdravotníky není nezbytné žádné zvláštní školení, spíše by měla být za účelem upozornění na změny v doporučeném předepisování vydána sdělení pro zdravotnické pracovníky (Dear healthcare professional communication, DHCP). V tomto ohledu výbor CHMP doporučil, aby příslušné vnitrostátní orgány nastínily změny v souhrnu údajů o přípravku a důvody této změny prostřednictvím svých běžných způsobů komunikace se zdravotníky.

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.

Navíc výbor CHMP dospěl k závěru, že pokyny pro změnu dávky u uživatelů enzymových induktorů by měly být součástí příbalové informace a měly by být rovněž zvýrazněny na vnějším obalu přípravku, aby byla tato informace k dispozici ještě před nákupem léčivých přípravků nebo během něj, aby si pacientka mohla pořídit přiměřený počet balení. Aby bylo lépe zajištěno poskytnutí této informace, výbor CHMP doporučil, aby byl účinek enzymových induktorů uveden bezprostředně pod pokyny pro obvyklé dávkování na stejné straně balení přípravku.

Tímto způsobem výbor CHMP chtěl zajistit, aby byly pokyny pro dávkování na vnějším označení obalu a v příbalové informaci co možná nejjasnější, aby byla zachována dostupnost přípravku bez lékařského předpisu, aniž by bylo zvýšeno riziko chyb při podávání léčivého přípravku. Za účelem posouzení účinnosti a čitelnosti tohoto doporučení v informaci o přípravku proběhla konzultace se skupinami pacientek a spotřebitelek a příslušnými zdravotníky, přičemž odpovědi byly z celé EU. Z konzultace vyplývá, že většina potenciálních uživatelů byla schopna na základě poskytnutých údajů správně stanovit, kdy je vhodné užít jednu dávku a kdy dávku dvojitou vzhledem k současnému nebo nedávnému užívání interagujících léčivých přípravků, nebo byla schopna požádat o radu zdravotníka. Odpovědi rovněž poukázaly na nízkou úroveň povědomí o interakcích s LNG EHC, což podtrhuje potřebu aktivních sdělení na vnitrostátní úrovni o výsledku tohoto přezkumu. Z tohoto důvodu výbor CHMP diskutoval o klíčových prvcích sdělení pro zdravotnické pracovníky a pacienty s cílem usnadnit komunikaci na vnitrostátní úrovni.

Navíc vzhledem k tomu, že vědecké závěry tohoto hodnocení se vztahují rovněž na léčivé přípravky obsahující 750 mcg LNG, které se používají jako nouzová antikoncepce, měli by držitelé rozhodnutí o registraci vzít toto doporučení na vědomí a vědecké závěry odpovídajícím způsobem na tyto přípravky použít.

S ohledem na skutečnost, že ostatní léčivé přípravky obsahující 750 mcg a 1 500 mcg LNG indikované jako nouzová antikoncepce nejsou součástí tohoto posouzení, ale jsou v současné době registrované v Evropské unii nebo jsou předmětem budoucích registračních řízení ze strany členských států, výbor CHMP doporučuje, aby dotčené členské státy tyto vědecké závěry náležitě zvážily.

Celkově výbor dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik pro přípravek Levonelle 1 500 mcg a související názvy zůstává příznivý za předpokladu provedení odsouhlasených změn v informacích o přípravku.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor zvážil postup přezkoumání podle čl. 13 odst. 2 nařízení č. 1234/2008.
- Výbor přezkoumal všechny dostupné údaje z klinických studií, publikované literatury, zkušeností po uvedení přípravku na trh včetně odpovědí předložených držitelem rozhodnutí o registraci na podporu účinnosti a bezpečnosti přípravku Levonelle 1 500 mcg a souvisejících názvů v souvislosti s interakcí s efavirenzem. Dále výbor projednával údaje týkající se dalších induktorů jaterních enzymů včetně barbituratů a jiných léčivých přípravků k léčbě epilepsie, léčivých přípravků k léčbě tuberkulózy jako rifampicin a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou.
- Předtím, než doporučil dohodnuté změny v informacích o přípravku, zohlednil výbor rovněž písemné konzultace od spotřebitelek, pacientek a zdravotníků.
- Výbor CHMP dospěl k závěru, že s ohledem na dostupná data pro přípravek Levonelle 1 500 mcg a související názvy by měly být k dispozici informace o účinku efavirenu a ostatních induktorů jaterních enzymů při souběžném užívání nebo po dobu 4 týdnů po ukončení léčby všemi induktory jaterních enzymů. Zejména za účelem řízení účinku této

interakce zahrnují změny informací o přípravku doporučení úpravy ve smyslu dvojnásobné dávky přípravku Levonelle 1 500 mcg a souvisejících názvů v případech, kdy Cu-IUD není vhodné nebo není k dispozici.

Na základě výše uvedených skutečností dospěl výbor k závěru, že poměr přínosů a rizik pro přípravek Levonelle 1 500 mcg a související názvy zůstává příznivý za předpokladu provedení odsouhlasených změn v informacích o přípravku.

Výbor proto doporučuje pro přípravek Levonelle 1 500 mcg a související názvy změnu v registraci.