

Bilag II

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Den 17. september 2014 indsendte Gedeon Richter Plc en ansøgning vedrørende Levonelle og relaterede navne om en type II-variation gennem den gensidige anerkendelsesprocedure (UK/H/0803/001/II/022) med Storbritannien som referencemedlemsstat. De berørte medlemsstater er: Østrig, Belgien, Tjekkiet, Tyskland, Grækenland, Spanien, Frankrig, Irland, Island, Italien, Litauen, Luxembourg, Holland, Norge, Polen, Portugal og Sverige.

Den ansøgte variation omhandlede tilføjelse af efavirenz til listen over lægemidler, der interagerer med levonorgestrel, i produktresuméet og indlægssedlen for Levonelle 1500 µg-tabletter.

Type II-variationen begyndte 17. september 2014. Alle medlemsstater anerkendte eksistensen af en klinisk relevant interaktion, men nogle var ikke sikre på, hvilken vejledning der skal gives med henblik på håndtering af interaktionen. Storbritannien indbragte derfor den 17. juni 2015 sagen for koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMD(h)), jf. artikel 13, stk. 1, i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008. CMDh's 60-dages sagsbehandling blev påbegyndt den 3. august 2015. CMDh-procedurens dag 60 var d. 1. oktober 2015, hvor et endeligt standpunkt blev vedtaget af de fleste medlemsstater, dog ikke Italien. Da det ikke var muligt at nå til enighed, blev proceduren henvist til CHMP.

Den 1. oktober 2015 indledte Storbritannien som referencemedlemsstat en henvisningsprocedure i henhold til artikel 13, stk. 2, i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008. CHMP blev anmodet om at udtale sig om, hvorvidt en dobbeltdosis af levonorgestrel 1 500 µg ville være en egnet nødprævention for patienter, der samtidig tager leverenzym-inducere, efter ubeskyttet samleje eller præventionsvigt, især for kvinder, som ikke ønsker eller ikke er i stand til at bruge ikke-hormonelle metoder, f.eks. kobberindlæg.

Proceduren omhandler kun Levonelle og relaterede navne, der er godkendt i EU som hormonel nødprævention. Levonelle 1500 µg og relaterede navne fås som én tablet.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

CHMP har gennemgået alle tilgængelige data fra kliniske undersøgelser, publiceret litteratur, erfaring efter markedsføring, herunder skriftlige svar indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, samt resultaterne af en skriftlig høring af patienter, forbrugere og sundhedspersoner i hele EU. Nedenfor præsenteres en relevant oversigt over konklusionerne.

(i) Reduktion i plasmaniveauet ved brug af efavirenz og andre enzym-inducere

Carten *et al.*-undersøgelsen (2012)¹ anvendte et overkrydsningsdesign og en klinisk relevant dosis efavirenz, og størrelsen var rimelig for en lægemiddelinteraktionsundersøgelse. Til trods for visse generelle variationer viser dataene en konsistent og markant reduktion på ca. 50 % i plasmaniveauet af levonorgestrel ved samtidig administration af efavirenz, med et observeret fald i AUC₀₋₁₂ på > 40 % hos 90 % af kvinderne. Derudover var faldet i levonorgestrels plasmaniveau af samme størrelsesorden, når levonorgestrel blev administreret via præventionsimplantater hos efavirenz-brugere, sammenholdt med hiv-positive kvinder, der endnu ikke havde behov for antiretroviral behandling. Samlet set tyder dette på, at estimatet af efavirenz-indvirkningens omfang er pålideligt¹.

Relevansen af den opdelte dosis i undersøgelsen¹ for den aktuelt godkendte enkeltdosis af levonorgestrel blev drøftet. Begrænsede data med en dosis levonorgestrel på 6 mg viser højere

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 sider

C_{max} end ved 1,5 mg, hvilket tyder på, at der ikke sker mætning af levonorgestrel-optagelsen ved standarddosen for hormonal nødprævention. Desuden er det påvist², at AUC-værdien, der er det primære målepunkt for eksponering, generelt er dosisproportional. Endelig er det anvendte dosisregimen¹ den tidligere godkendte dosering for Levonelle, der er blevet ændret til en enkeltdosis på 1 500 µg, efter at det er blevet påvist, at $AUC_{0-\infty}$ resulterer i den samme eksponering, og at der ikke er nogen forskel på virkningen af og sikkerheden ved 2 x 750 µg levonorgestrel-tabletter (12-timers interval) og 1 levonorgestrel-tablet 1 500 µg administreret som enkeltdosis.

Derfor mener CHMP, at fundene i ovennævnte undersøgelse¹ også bør gælde for levonorgestrel som hormonal nødprævention, når det tages som en enkeltdosis på 1 500 µg.

Aktuelt foreligger der ingen specifikke data vedrørende interaktioner mellem andre enzym-inducere og levonorgestrel som hormonal nødprævention. Undersøgelser, der er udført efter 14 dages behandling med prikbladet perikon, har imidlertid vist tilsvarende fald på > 50 % i AUC for midazolam eller alprazolam, der blev anvendt for at teste for CYP3A4-aktivitet. For flere enzym-induceres vedkommende er der også observeret et fald i eksponeringen for levonorgestrel-komponenten i kombinerede hormonelle præventionsmidler: AUC for levonorgestrel blev reduceret med 36-47 % ved oxcarbazepin, med 40-46 % ved carbamazepin, med 42 % ved phenytoin, med 37 % ved eslicarbazepin og med 40 % ved perampanel.

(ii) Klinisk betydning af reduceret levonorgestrel-koncentration i plasma

CHMP anerkender, at de kliniske data til påvisning af manglende effekt af levonorgestrel-holdige præventionsmidler ved samtidig brug af CYP3A4-enzym-inducere er begrænsede, når man skal vurdere den kliniske betydning af reduceret levonorgestrel-koncentration i plasma ved brug af levonorgestrel som hormonal nødprævention.

De foreliggende data om, hvorvidt et lavere plasmaniveau af levonorgestrel er effektivt som hormonal nødprævention, er også begrænsede. I en lille undersøgelse (n = 58 kvinder (overkrydsningsdesign)) blev der observeret sammenlignelig effekt af 750 og 1 500 µg levonorgestrel, idet afbrydelse af ægløsningen blev anvendt som endepunkt³, når levonorgestrel blev taget i den follikulære fase, dvs. inden ægløsningen.

I to parallelgruppe-undersøgelser så man nærmere på præventionseffekten ved lavere doser af levonorgestrel: I den ene undersøgelse med 361 kvinder sås næsten samme rå graviditetsrater, når kvinderne tog levonorgestrel-tabletter 8 timer efter ubeskyttet samleje, idet der var tale om to formuleringer af levonorgestrel-tabletter på 750 µg, der ikke var bioækvivalente. I den anden undersøgelse så man nærmere på præventionseffekten af levonorgestrel-doser på op til 400 µg, der blev taget af i alt 4 631 kvinder 3 timer efter ubeskyttet samleje. Eksponering for 400 µg levonorgestrel repræsenterede den største gruppe, hvor man undersøgte 2 801 patienter, heraf 71 % i > 6 måneder og 48 % i > 12 måneder. Der var 75 graviditeter i den gruppe, der fik 400 µg levonorgestrel, svarende til en fejlrate på 3,52 % og en metodemæssig fejlrate på 1,69 %. Den aktuelt godkendte dosis på 1 500 µg blev ikke undersøgt i nogen af præventionseffekt-undersøgelserne, så en direkte effektsammenligning er ikke mulig. I begge de nævnte præventionseffekt-undersøgelser var gentagen brug af levonorgestrel under cyklussen enten

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

påkrævet eller tilladt, og de så nærmere på præventionseffekten, når levonorgestrel blev taget inden for 3 eller 8 timer efter ubeskyttet samleje og ikke, når levonorgestrel blev brugt i henhold til det aktuelle regimen, dvs. inden for 72 timer efter ubeskyttet samleje. Dette er vigtigt, da præventionseffekten af levonorgestrel som hormonel nødprævention mindskes i takt med den tid, der går efter ubeskyttet samleje: fra 95 % inden for 24 timer til 58 %, hvis midlet tages inden for mellem 48 og 72 timer. Den laveste effektive dosis af levonorgestrel som hormonel nødprævention kendes ikke på nuværende tidspunkt.

Når man ser på andre former for levonorgestrel-holdige præventionsmidler, opstår der desuden et konsistent mønster, hvor der ses mindsket præventionseffekt, enten i form af gennembrudsblødning eller ægløsning eller i form af graviditeter med reduceret plasmakoncentration af levonorgestrel under samtidig brug af enzym-inducere. Det bemærkes navnlig, at der sås 3 utilsigtede graviditeter blandt efavirenz-brugere i en 48-ugers undersøgelse af levonorgestrel-implantater, og i markedsføringsindehaverens database er der 6 indberetninger efter markedsføringen af præventionssvigt ved indtag af prikbladet perikon, en anden enzym-inducer.

Selv om der kun er få indberetninger om præventionssvigt i bivirkningsrapporterne ved samtidig brug af enzym-inducere og levonorgestrel som hormonel nødprævention, og ingen specifikke indberetninger vedrørende efavirenz, skyldes dette sandsynligvis betydelig underrapportering af tab af effekt generelt, når man tager den forventede forekomst af præventionssvigt og den udbredte brug af levonorgestrel som hormonel nødprævention i betragtning. Årsagen til denne underrapportering kendes ikke, men den kan skyldes en forventning om lavere effekt sammenholdt med andre præventionsmidler.

Hvad angår de almindelige levonorgestrel-holdige præventionsmidler, vurderes det, at den mindskede effekt, der skyldes reduceret plasmakoncentration, giver en øget risiko for graviditet. Dette anerkendes i kliniske vejledninger og i produktinformationen for hormonelle præventionsmidler, hvor brug af supplerende eller anden prævention tilrådes.

CHMP er enig i, at plasmakoncentrationen af levonorgestrel varierer fra kvinde til kvinde, men data fra undersøgelser med kombinerede hormonelle præventionsmidler har angivet, at plasmakoncentrationen af levonorgestrel mindskes konsistent ved samtidig brug af leverenzym-inducere, navnlig inducere af CYP3A4-enzymet. Den nylige undersøgelse af levonorgestrel-holdig nødprævention¹ har vist, at samtidig administration af efavirenz reducerer plasmakoncentrationen af levonorgestrel (AUC) med ca. 50 %. Den laveste effektive dosis af levonorgestrel som nødprævention er ikke klarlagt, men det er vigtigt at fastholde en vis margin for præventionseffekten hos brugere af enzym-inducere.

(iii) Behandlingsmuligheder – dosisøgning/andre behandlinger

I øjeblikket indeholder produktresuméet og indlægssedlen for Levonelle 1500 µg og relaterede navne en fortegnelse over enzym-inducere, der kan påvirke præventionseffekten, men de giver ingen oplysninger om omfanget af påvirkningen eller råd om passende håndtering af interaktionerne, ud over at kvinden skal tale med lægen om det. Kvinderne er henvist til rådgivning fra speciallægen, der ikke nødvendigvis er klar over betydningen af interaktionerne. Derfor anbefaler CHMP, at produktresuméet skal indeholde klar vejledning om håndteringen af disse interaktioner til alle læger, der kan ordinere hormonel nødprævention.

Produktresuméerne for almindelige levonorgestrel-holdige præventionsmidler anbefaler brug af supplerende eller anden prævention, alt efter hvor lang tid enzym-induceren skal tages.

Det anerkendes, at kvinder, der tager en enzym-inducer, ideelt set vil bruge en præventionsmetode, der ikke påvirkes af interaktion, og at disse kvinder sandsynligvis ikke vil få brug for nødprævention. Dette er dog ikke nødvendigvis realistisk i alle situationer. Aktuelt kan

man få to andre former for nødprævention, ulipristalacetat og kobberindlæg. Produktinformationen for ulipristalacetat anbefaler, at samtidig brug af enzym-inducere undgås på grund af øget metabolisering. Opsætning af et kobberindlæg er en speciallægeprocedure, og denne mulighed er ikke nødvendigvis tilgængelig, velegnet eller acceptabel for alle kvinder. Desuden er forudsætningen for brug af kobberindlæg, at kvinderne er klar over de risici, der er forbundet med lægemidler, som interagerer med levonorgestrel. CHMP har derfor konkluderet, at der er behov for rettidig og tydelig rådgivning vedrørende klinisk relevante interaktioner.

En del af denne rådgivning til kvinder handler om en dosisjustering for at tage højde for et reduceret plasmaniveau af levonorgestrel, når efavirenz og andre enzym-inducerende lægemidler anvendes. Ud fra de tilgængelige data er det blevet foreslået at anvende en dobbeltdosis levonorgestrel som hormonal nødprævention under og 4 uger efter ophør af behandling med de enzym-inducere, der aktuelt er nævnt i produktresuméet for dette produkt. På grundlag af dette anbefales en dobbeltdosis levonorgestrel som hormonal nødprævention for brugere af efavirenz og alle andre enzym-inducere. Kobberindlæg kan bruges op til 5 dage efter ubeskyttet samleje, men det er ikke en mulighed for alle kvinder grundet medicinske forhold (f.eks. efter nylig udstødelse eller perforation, recidiverende infektioner i skeden og øget risiko for blødning, der ikke er ønskeligt for kvinder med hiv), grundet problemer med tilgængeligheden (mangel på adgang til tilstrækkeligt uddannede sundhedspersoner) eller grundet personlige forhold (f.eks. at kvinden ikke er i et længerevarende forhold på tidspunktet for det ubeskyttede samleje). Beslutningen om, hvorvidt et kobberindlæg er hensigtsmæssigt eller ej, bør således være baseret på en konkret klinisk vurdering af den enkelte kvindes forhold.

CHMP drøftede den mulighed, at en dobbeltdosis måske ikke er tilstrækkelig til fuldt ud at kompensere for virkningen af stærke enzym-inducere. Selv om dette ikke kan udelukkes, vil en dobbeltdosis stadig resultere i højere plasmaniveauer af levonorgestrel end den aktuelle dosering og dermed reducere risikoen for præventionsvigt. En nylig publikation⁴ vedrørende en lille farmakokinetisk undersøgelse af overvægtige kvinder versus normalvægtige kvinder viste interessant nok, at C_{max} og $AUC_{(0-2,5t)}$ for total levonorgestrel blev fordoblet, når der blev anvendt en dobbeltdosis levonorgestrel som hormonal nødprævention (3 000 µg levonorgestrel). Selv om denne undersøgelse ikke omhandlede enzym-inducere, tyder resultaterne dog på, at lineariteten af C_{max} fastholdes op til 3 mg levonorgestrel.

Omvendt kan en dobbeltdosis overkompensere for virkningen af mindre kraftige enzym-inducere. I dette tilfælde vil levonorgestrel-eksponeringen dog være mindre end den eksponering, en kvinde vil være udsat for, hvis hun tager en dobbeltdosis (f.eks. 3 mg levonorgestrel) uden samtidigt at tage en enzym-inducer. Prækliniske data, data fra en prospektiv kohorte-undersøgelse af udfald af graviditeter efter svigt af levonorgestrel som hormonal nødprævention og data fra rapporter om overdosering modtaget efter markedsføring tyder på, at overdosering (én eller få gange) ikke medfører svære bivirkninger, og der er ikke konstateret nye sikkerhedsmæssige betænkeligheder. Sikkerhedsmæssige problemer ved overkompensering af mindre kraftige enzym-inducere forekommer også at være usandsynlige.

CHMP anerkender, at selv om brugen af kobberindlæg måske er det foretrukne valg for nødprævention, der kan bruges sammen med alle enzym-inducere, er anbefaling af en dobbeltdosis levonorgestrel som hormonal nødprævention en pragmatisk behandlingsmulighed uden væsentlige kendte sikkerhedsproblemer til reduktion af risikoen for præventionsvigt for kvinder, der ikke kan eller ikke vil bruge et kobberindlæg. De foreslåede ændringer af teksten i produktresuméet og indlægssedlen tager tilstrækkelig højde for alle betænkeligheder.

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.

- (iv) Information til sundhedspersoner og patienter om dobbeltdosis som hormonel nødprævention

CHMP har udtrykt bekymring for risikoen for medicineringsfejl relateret til ikke-receptpligtigt salg (dvs. patienter i målgruppen, der ikke bruger dobbeltdosen, da de ikke er klar over muligheden). Der er et behov for at gøre sundhedspersoner og patienter opmærksomme på betænkelighederne vedrørende interaktion og de dermed forbundne anbefalinger. Det vurderes, at der ikke er behov for decideret undervisning af sundhedspersoner, men at der bør sendes et brev til sundhedspersonerne for at gøre opmærksom på ændringen i ordinationsoplysningerne. I den forbindelse anbefaler CHMP, at de nationale kompetente myndigheder gør sundhedspersonerne opmærksomme på ændringerne i produktresuméet og årsagerne dertil gennem deres sædvanlige kommunikationsveje.

Derudover vurderer CHMP, at vejledning i dosisændring for brugere af enzym-inducere bør være en del af indlægssedlen og også bør fremhæves på den ydre emballage, da informationen bør være tilgængelig inden eller under købet af lægemidlerne, så køberen får det relevante antal pakker. For at forbedre formidlingen af oplysningerne anbefaler CHMP i den forbindelse, at virkningen af enzym-inducere bør fremgå umiddelbart efter den sædvanlige doseringsinformation på den samme side af emballagen.

CHMP ønsker på denne måde at sikre, at doseringsvejledningen er så tydelig som muligt på den ydre emballage og i indlægssedlen for at fastholde den ikke-receptpligtige udlevering uden at øge risikoen for medicineringsfejl. For at vurdere virkningen af denne vejledning i produktinformationen og dens læsevenlighed er der gennemført en høring af patienter, forbrugergrupper og relevante sundhedspersoner i hele EU. Høringen viste, at størstedelen af de potentielle brugere ud fra de givne oplysninger har en korrekt opfattelse af, hvornår det er relevant at bruge en enkeltdosis, og hvornår det er relevant at bruge en dobbeltdosis som følge af samtidig eller nylig brug af interagerende lægemidler, eller hvornår de skal søge råd hos en sundhedsperson. Svarene i høringen viste også, at der er en lav grad af bevidsthed om interaktioner med levonorgestrel som hormonel nødprævention, hvilket understreger behovet for proaktiv national information om resultatet af denne gennemgang. Derfor har CHMP drøftet de væsentligste elementer i den information, der skal kommunikeres til sundhedspersoner og patienter på nationalt plan.

Desuden bør indehaverne af markedsføringstilladelser tage højde for denne anbefaling og anvende de videnskabelige konklusioner vedrørende disse produkter i overensstemmelse hermed, da konklusionerne også finder anvendelse på lægemidler med 750 µg levonorgestrel, der er indiceret til nødprævention.

I det omfang, andre lægemidler med 750 og 1 500 µg levonorgestrel, der er indiceret til nødprævention, ikke er omfattet af denne vurdering, men på nuværende tidspunkt er godkendt i EU, eller er underlagt fremtidige godkendelsesprocedurer af medlemsstaterne, anbefaler CHMP, at de berørte medlemsstater tager skyldigt hensyn til disse videnskabelige konklusioner.

Overordnet har CHMP konkluderet, at benefit/risk-forholdet for Levonelle 1500 µg og relaterede lægemidler er positivt under forudsætning af, at ændringerne indføres i produktinformationen.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

CHMP's anbefaling er baseret på følgende betragtninger:

- Udvalget har behandlet henvisningsproceduren i henhold til artikel 13, stk. 2, i forordning nr. 1234/2008.
- Udvalget har gennemgået alle tilgængelige data fra kliniske undersøgelser, publiceret litteratur, erfaringer efter markedsføring, herunder svar indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, til støtte for virkningen af og sikkerheden ved Levonelle 1500 µg

og relaterede navne i forhold til interaktionen med efavirenz. Desuden har udvalget drøftet data vedrørende andre leverenzym-inducere, herunder barbiturater og andre lægemidler til behandling af epilepsi, lægemidler til behandling af tuberkulose, f.eks. rifampicin, og naturlægemidler indeholdende prikbladet perikon.

- Udvalget har også taget højde for skriftlige høringer af forbrugere, patienter og sundhedspersoner, før det traf beslutningen om at anbefale de foreslåede ændringer i produktinformationen.
- CHMP har konkluderet, at der i lyset af de foreliggende data for Levonelle 1500 µg og relaterede navne bør være tilgængelige oplysninger om virkningen af efavirenz og andre leverenzym-inducere ved samtidig administration samt i fire uger efter seponering heraf. For at håndtere virkningen af denne interaktion omfatter ændringerne i produktinformationen navnlig en anbefalet dobbeltdosis-justering af Levonelle 1500 µg og relaterede navne, når et kobberindlæg ikke er egnet eller tilgængeligt.

I lyset af ovenstående mener udvalget, at benefit/risk-forholdet for Levonelle 1500 µg er positivt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelserne for Levonelle 1500 µg ændres.