

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στις 17 Σεπτεμβρίου 2014, η Gedeon Richter Plc υπέβαλε αίτηση τροποποίησης τύπου II για το Levonelle και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες μέσω διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης (UK/H/0803/001/II/022) με το Ηνωμένο Βασίλειο ως κράτος μέλος αναφοράς. Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη ήταν τα ακόλουθα: Αυστρία, Βέλγιο, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ιρλανδία, Ισλανδία, Ισπανία, Ιταλία, Κάτω Χώρες, Λιθουανία, Λουξεμβούργο, Νορβηγία, Πολωνία, Πορτογαλία, Σουηδία και Τσεχική Δημοκρατία.

Η εφαρμοζόμενη τροποποίηση ήταν η προσθήκη της εφαιβιρένζης στον κατάλογο φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με τη λεβονοργεστρέλη (LNG) στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και στο φύλλο οδηγιών χρήσης του Levonelle 1500 μικρογραμμαρίων (mcg) σε δισκία.

Η διαδικασία τροποποίησης τύπου II ξεκίνησε στις 17 Σεπτεμβρίου 2014. Όλα τα κράτη μέλη υποστήριξαν την ύπαρξη μιας κλινικά σχετικής αλληλεπίδρασης. Ωστόσο, ορισμένα από αυτά διατηρούσαν αμφιβολίες για τη γνωμοδότηση σχετικά με τον τρόπο διαχείρισης της αλληλεπίδρασης. Ως εκ τούτου, η διαδικασία παραπέμφθηκε στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), σύμφωνα με το άρθρο 13, παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008, από το Ηνωμένο Βασίλειο στις 17 Ιουνίου 2015. Στις 3 Αυγούστου 2015 κινήθηκε η διαδικασία 60 ημερών της CMDh. Η ημέρα 60 της διαδικασίας της CMDh ήταν η 1η Οκτωβρίου 2015, όταν τα περισσότερα κράτη μέλη, εκτός της Ιταλίας, υιοθέτησαν τελική θέση. Καθώς δεν κατέστη εφικτή η επίτευξη συμφωνίας, η διαδικασία παραπέμφθηκε στην CHMP.

Την 1η Οκτωβρίου 2015, το Ηνωμένο Βασίλειο, ως κράτος μέλος αναφοράς, κίνησε διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 13 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής. Ζητήθηκε από την CHMP να γνωμοδοτήσει σχετικά με το αν μια διπλή δόση LNG 1500 mcg θα αποτελούσε κατάλληλη μορφή επείγουσας αντισύλληψης για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων, έπειτα από σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις ή σε περίπτωση αποτυχίας της αντισυλληπτικής μεθόδου, συγκεκριμένα γυναίκες οι οποίες είναι απρόθυμες ή αδυνατούν να χρησιμοποιήσουν μη ορμονικές μεθόδους, όπως ενδομήτρια συσκευή περιέχουσα χαλκό (Cu IUD).

Το πεδίο εφαρμογής της εν λόγω διαδικασίας περιορίζεται στο Levonelle και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) ως επείγουσα ορμονική αντισύλληψη. Το Levonelle 1500 mcg και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες αποτελούνται από ένα μόνο δισκίο.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Η CHMP εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων στοιχείων από κλινικές μελέτες, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, την πείρα μετά την κυκλοφορία, συμπεριλαμβανομένων των απαντήσεων που υποβλήθηκαν εγγράφως από τον ΚΑΚ, καθώς και τα αποτελέσματα έγγραφης διαβούλευσης με ασθενείς και καταναλωτές και επαγγελματίες υγείας σε ολόκληρη την ΕΕ. Σχετική περίληψη των πορισμάτων παρουσιάζεται κατωτέρω.

(i) Ελάττωση των επιπέδων στο πλάσμα με την εφαιβιρένζη και άλλους επαγωγείς ενζύμων

Στη μελέτη των Carten et al. (2012)¹, χρησιμοποιήθηκε σχεδιασμός διασταυρούμενων ομάδων, μια κλινικά σχετική δόση εφαιβιρένζης, ενώ το μέγεθος ήταν εύλογο για μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων. Παρά την ύπαρξη ορισμένων διαφοροποιήσεων συνολικά, τα δεδομένα υποδεικνύουν

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 σελίδες

σταθερή και εκσεσημασμένη ελάττωση κατά το ήμισυ περίπου στα επίπεδα της LNG στο πλάσμα κατά την ταυτόχρονη χορήγηση εφαιβιρένζης, με μειώσεις >40% στην τιμή AUC₀₋₁₂ της LNG να παρατηρούνται στο 90% των γυναικών. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της LNG στο πλάσμα ήταν εξίσου χαμηλότερα όταν η LNG χορηγήθηκε μέσω αντισυλληπτικών εμφυτευμάτων σε χρήστριες εφαιβιρένζης συγκριτικά με HIV οροθετικές γυναίκες οι οποίες δεν έχρηζαν ακόμα αντιρετροϊκής θεραπείας. Συνδυαστικά, αυτό υποδηλώνει ότι το μέγεθος της δράσης της εφαιβιρένζης έχει εκτιμηθεί με αξιόπιστο τρόπο¹.

Τέθηκε το ερώτημα σχετικά με τη συνάφεια μεταξύ της διαιρεμένης δόσης που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη¹ και της εφάπαξ δόσης LNG που διαθέτει άδεια επί του παρόντος. Περιορισμένα δεδομένα με δόση LNG 6 mg δείχνουν υψηλότερη τιμή C_{max} από αυτήν που παρατηρείται με τη δόση 1,5 mg, υποδεικνύοντας ότι στην τυπική δόση επείγουσας ορμονικής αντισύλληψης δεν παρατηρείται κορεσμός της πρόσληψης της LNG. Δεύτερον, όπως έχει γενικά παρατηρηθεί², η AUC, ο κύριος δείκτης έκθεσης, είναι δοσοαναλογική. Τέλος, το δοσολογικό σχήμα που χρησιμοποιήθηκε¹ αποτελούσε την ήδη εγκεκριμένη δοσολογία για το Levonelle, η οποία τροποποιήθηκε σε εφάπαξ δόση 1500 mcg αφού καταδείχθηκε ότι η AUC_{0-∞} οδήγησε στην ίδια έκθεση και ότι δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ της αποτελεσματικότητας ή της ασφάλειας 2 x 750 mcg δισκίων LNG (διάστημα 12 ωρών) και δισκίου 1500 mcg LNG χορηγούμενου ως εφάπαξ δόσης.

Ως εκ τούτου, η CHMP κρίνει ότι τα ευρήματα της προαναφερθείσας μελέτης¹ θα πρέπει να ισχύουν εξίσου για την LNG ως επείγουσα ορμονική αντισύλληψη όταν λαμβάνεται ως εφάπαξ δόση 1500 mcg.

Επί του παρόντος δεν είναι διαθέσιμα συγκεκριμένα δεδομένα για τις αλληλεπιδράσεις άλλων επαγωγέων ενζύμων με δόσεις LNG ως επείγουσας ορμονικής αντισύλληψης. Ωστόσο, μελέτες που ακολούθησαν έπειτα από 14 ημέρες θεραπείας με βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) εντόπισαν παρόμοιες μειώσεις >50% της AUC για τη μιδαζολάμη ή την αλπραζολάμη όταν χρησιμοποιούνται ως ιχνηθέτες για τη δραστηριότητα του CYP 3A4. Επίσης, μειώσεις της έκθεσης του συστατικού LNG συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών έχουν παρατηρηθεί με διάφορους επαγωγείς ενζύμων: Η AUC της LNG μειώθηκε κατά 36 έως 47% με την οξκαρβαζεπίνη, 40 έως 46% με την καρβαμαζεπίνη, 42% με τη φαινοτοΐνη, 37% με την εσλικαρβαζεπίνη και 40% με την περαμπανέλη.

(ii) Κλινική σημασία των ελαττωμένων επιπέδων LNG στο πλάσμα

Η CHMP αναγνώρισε ότι τα κλινικά δεδομένα αναφορικά με την έλλειψη αποτελεσματικότητας των αντισυλληπτικών που περιέχουν LNG με ταυτόχρονη χρήση επαγωγέων του ενζύμου CYP 3A4 είναι περιορισμένα ώστε να κρίνει την κλινική σημασία των ελαττωμένων επιπέδων της LNG στο πλάσμα κατά την επείγουσα ορμονική αντισύλληψη.

Υπάρχουν επίσης περιορισμένα δεδομένα σχετικά με το εάν τα χαμηλότερα επίπεδα LNG μπορεί να είναι αποτελεσματικά για την επείγουσα ορμονική αντισύλληψη. Μία μελέτη μικρής κλίμακας (n=58 γυναίκες με σχεδιασμό δισταυρούμενων ομάδων) διαπίστωσε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα της δόσης LNG 750 και 1500 mcg με χρήση της αναστολής της ωοθυλακιόρρηξης ως καταληκτικού σημείου³ όταν η LNG λαμβανόταν κατά την ωοθυλακική φάση, δηλ. πριν από την ωοθυλακιόρρηξη.

Δύο μελέτες παράλληλων ομάδων εξέτασαν την αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα με χαμηλότερες δόσεις LNG: μία μελέτη με 361 γυναίκες παρατήρησε παρόμοια ακαθάριστα ποσοστά εγκυμοσύνης όταν τα δισκία LNG λαμβάνονταν 8 ώρες μετά από σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις με χρήση δύο σκευασμάτων δισκίων LNG 750 mcg τα οποία δεν ήταν βιοϊσοδύναμα. Μια δεύτερη μελέτη εξέτασε την

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

αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα δόσεων LNG έως και 400 mcg, λαμβανόμενων 3 ώρες μετά από σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις σε 4.631 γυναίκες συνολικά. Η έκθεση στη δόση LNG 400 mcg αντιπροσώπευε τη μεγαλύτερη ομάδα, με 2.801 μελετηθείσες ασθενείς, 71% για >6 μήνες και 48% για >12 μήνες. Υπήρξαν 75 εγκυμοσύνες στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με LNG 400 mcg, με ποσοστό αποτυχίας 3,52% και ποσοστό αποτυχίας μεθόδου 1,69%. Η ήδη εγκεκριμένη δόση των 1500 mcg δεν συμπεριελήφθη σε καμία από τις δύο μελέτες αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας, οπότε δεν είναι δυνατή η άμεση σύγκριση της αποτελεσματικότητας. Αξιοσημείωτο είναι ότι αμφότερες οι μελέτες αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας που αναφέρονται στο παρόν απαιτούσαν ή επέτρεπαν την επαναλαμβανόμενη χρήση LNG κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου, ενώ εξέτασαν την αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα όταν η LNG χρησιμοποιούνταν εντός 3 ή 8 ωρών μετά από σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις και όχι όταν χρησιμοποιούνταν σύμφωνα με το τρέχον σχήμα, ήτοι εντός 72 ωρών από σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις. Αυτό είναι σημαντικό καθώς η αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα της LNG ως επείγουσας ορμονικής αντισύλληψης ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου μετά από σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις: από 95% εντός 24 ωρών σε 58% αν η λήψη της ξεκινήσει μεταξύ 48 και 72 ωρών μετά. Επί του παρόντος, η ελάχιστη αποτελεσματική δόση της LNG ως επείγουσας ορμονικής αντισύλληψης δεν είναι γνωστή.

Επιπρόσθετα, όταν λαμβάνονται υπόψη άλλες μορφές αντισύλληψης που περιέχουν LNG, προκύπτει ένα σταθερό πρότυπο μειωμένου αντισυλληπτικού ελέγχου, είτε αναφορικά με την αιμορραγία εκ διαφυγής ή την ωορρηξία, είτε αναφορικά με τις εγκυμοσύνες που παρατηρούνται με τα μειωμένα επίπεδα LNG στο πλάσμα κατά την ταυτόχρονη χρήση επαγωγέων ενζύμων. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπήρξαν 3 ανεπιθύμητες εγκυμοσύνες μεταξύ των χρηστριών της εφαιβιρένζης σε μελέτη διάρκειας 48 εβδομάδων με εμφυτεύματα LNG, ενώ ο KAK έχει στη βάση δεδομένων του 6 αναφορές μετά την κυκλοφορία σχετικά με την αποτυχία αντισύλληψης με το βαλσαμόχορτο (St. John's Wort), έναν άλλο επαγωγέα ενζύμων.

Αν και υπήρξαν ορισμένες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου για αποτυχία της αντισύλληψης κατά την ταυτόχρονη χρήση επαγωγέων ενζύμων και LNG ως επείγουσας ορμονικής αντισύλληψης, ενώ δεν υπήρξε καμία αντίστοιχη αναφορά συγκεκριμένα με την εφαιβιρένζη, αυτό πιθανώς συνδέεται με τη σημαντική ανεπάρκεια αναφορών σχετικά με την απώλεια της αποτελεσματικότητας σε γενικό επίπεδο όταν ληφθούν υπόψη τα αναμενόμενα ποσοστά αποτυχίας της αντισύλληψης και η ευρεία χρήση της LNG ως επείγουσας ορμονικής αντισύλληψης. Οι λόγοι για την ανεπάρκεια αναφορών δεν είναι γνωστοί, αλλά ενδέχεται να οφείλεται στο ότι αναμένεται μικρότερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με άλλα αντισυλληπτικά.

Για τις μη επείγουσες μορφές των αντισυλληπτικών που περιέχουν LNG, η μειωμένη αποτελεσματικότητα που προκύπτει από τα ελαττωμένα επίπεδα στο πλάσμα θεωρείται ότι οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο εγκυμοσύνης. Αυτό αναγνωρίζεται στις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες και στις πληροφορίες προϊόντος των ορμονικών αντισυλληπτικών, όπου συνιστάται η χρήση επιπρόσθετης ή εναλλακτικής μεθόδου αντισύλληψης.

Η CHMP συμφώνησε ότι τα επίπεδα έκθεσης LNG στο πλάσμα ποικίλλουν μεταξύ γυναικών, ωστόσο τα δεδομένα από μελέτες με συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα LNG στο πλάσμα ελαττώνονται σταθερά κατά την ταυτόχρονη χρήση επαγωγέων των ηπατικών ενζύμων, κυρίως επαγωγέων των ενζύμων CYP3A4. Η πρόσφατη μελέτη της περιέχουσας LNG επείγουσας αντισύλληψης¹ έδειξε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση εφαιβιρένζης ελαττώνει τα επίπεδα της LNG στο πλάσμα (AUC) κατά περίπου 50%. Η ελάχιστη αποτελεσματική δόση της LNG για την επείγουσα αντισύλληψη δεν έχει τεκμηριωθεί, είναι όμως σημαντική η διατήρηση των περιθωρίων αποτελεσματικότητας για την αντισύλληψη στις χρήστριες επαγωγέων ενζύμων.

(iii) Επιλογές διαχείρισης – Αύξηση δόσης / εναλλακτική θεραπεία

Επί του παρόντος, η ΠΧΠ και το φύλλο οδηγιών χρήσης του Levonelle 1500 mcg και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του παραθέτουν μια σειρά επαγωγέων ενζύμων οι οποίοι ενδέχεται να επηρεάσουν την αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα, αλλά δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος της επίδρασης ούτε συστάσεις σχετικά με την κατάλληλη διαχείριση της αλληλεπίδρασης, πέραν από τη σύσταση προς τη γυναίκα να ενημερώσει τον γιατρό της. Οι εξειδικευμένες κλινικές δεν γνωρίζουν απαραίτητα τη σημασία των αλληλεπιδράσεων και οι γυναίκες επαφίενται στην ενημέρωση από κλινικούς ειδικούς. Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγήθηκε ότι απαιτείται σαφής σύσταση στην ΠΧΠ σχετικά με τη διαχείριση αυτών των αλληλεπιδράσεων για όλους τους δυνητικούς παρόχους επείγουσας ορμονικής αντισύλληψης.

Οι ΠΧΠ για τα συνήθη αντισυλληπτικά προϊόντα που περιέχουν LNG συνιστούν τη χρήση επιπρόσθετων ή εναλλακτικών αντισυλληπτικών μεθόδων, ανάλογα με τη διάρκεια χρήσης του επαγωγέα ενζύμων.

Γίνεται δεκτό ότι μια γυναίκα που χρησιμοποιεί έναν επαγωγέα ενζύμων, ιδανικά θα χρησιμοποιούσε μια μέθοδο που δεν επηρεάζεται από την αλληλεπίδραση. Οι γυναίκες αυτές θα ήταν όντως απίθανο να χρήζουν επείγουσας ορμονικής αντισύλληψης. Ωστόσο, αυτό μπορεί να μην ισχύει πραγματικά σε όλες τις περιπτώσεις. Επί του παρόντος, είναι διαθέσιμες δύο άλλες μορφές επείγουσας ορμονικής αντισύλληψης, η οξική ουλιπριστάλη και οι ενδομήτριες συσκευές που περιέχουν χαλκό. Οι πληροφορίες προϊόντος της οξικής ουλιπριστάλης συνιστούν την αποφυγή της ταυτόχρονης χρήσης με επαγωγείς ενζύμων λόγω αυξημένου μεταβολισμού. Η τοποθέτηση ενδομήτριας συσκευής περιέχουσας χαλκό αποτελεί εξειδικευμένη διαδικασία και η επιλογή αυτή ενδέχεται να μην είναι διαθέσιμη, κατάλληλη ή αποδεκτή για όλες τις γυναίκες. Εξάλλου, προκειμένου να αποκτήσει πρόσβαση στην επιλογή αυτή, μια γυναίκα πρέπει πρώτα να γνωρίζει τους κινδύνους που σχετίζονται με τα φάρμακα που αλληλεπιδρούν με την LNG. Συνεπώς, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ανάγκη έγκαιρων και σαφών συστάσεων αναφορικά με τις κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις.

Μέρος αυτών των συστάσεων προς τις γυναίκες είναι η προσαρμογή της δόσης για την αντιστάθμιση των ελαττωμένων επιπέδων της LNG στο πλάσμα κατά τη χρήση εφαιβιρένζης και των άλλων φαρμάκων επαγωγής ενζύμων. Από τα διαθέσιμα δεδομένα προτάθηκε η χρήση διπλής δόσης LNG ως επείγουσας ορμονικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για 4 εβδομάδες μετά την διακοπή της θεραπείας με οποιοδήποτε από τους επαγωγείς ενζύμων που παρατίθενται επί του παρόντος στην ΠΧΠ του συγκεκριμένου προϊόντος. Στη βάση αυτή, συνιστάται διπλή δόση της LNG ως επείγουσας ορμονικής αντισύλληψης για τις χρήτριες εφαιβιρένζης και όλων των υπόλοιπων επαγωγέων ενζύμων. Οι ενδομήτριες συσκευές που περιέχουν χαλκό μπορούν να χρησιμοποιηθούν για έως και 5 ημέρες μετά από σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις, αλλά ενδέχεται να μην αποτελεί επιλογή για όλες τις γυναίκες για ιατρικούς λόγους (π.χ. πρόσφατη αποβολή ή διάτρηση της συσκευής, υποτροπιάζουσες κολπικές λοιμώξεις, ενώ ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας αποτελεί αντένδειξη για τις ασθενείς με HIV λοίμωξη), για λόγους προσβασιμότητας (έλλειψη διαθέσιμων κατάλληλα εξειδικευμένων επαγγελματιών υγείας) ή για λόγους προσωπικής επιλογής (π.χ. για τις γυναίκες που δεν έχουν μακροχρόνια σχέση κατά το χρόνο της σεξουαλικής επαφής χωρίς προφυλάξεις). Τέλος, το εάν μια ενδομήτρια συσκευή που περιέχει χαλκό είναι κατάλληλη ή όχι για μια γυναίκα θα πρέπει να αποτελέσει κλινική απόφαση βάσει των ατομικών της περιστάσεων.

Η CHMP μελέτησε το ενδεχόμενο η διπλή δόση να μην επαρκεί για την πλήρη αντιστάθμιση της δράσης ισχυρών επαγωγέων ενζύμων. Αν και υπάρχει όντως αυτή η πιθανότητα, η διπλή δόση θα εξακολουθούσε να έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά LNG στο πλάσμα απ' ό,τι η τρέχουσα δοσολογία και, ως εκ τούτου, θα μείωνε τον κίνδυνο αποτυχίας της αντισύλληψης. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η πρόσφατη δημοσίευση μιας μελέτης φαρμακοκινητικής μικρής κλίμακας⁴ που

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*, σε εκτύπωση.

διενεργήθηκε σε παχύσαρκες γυναίκες έναντι γυναικών με φυσιολογικό ΔΜΣ, στην οποία διαπιστώθηκε ότι οι τιμές C_{max} και $AUC_{(0-2.5h)}$ της συνολικής LNG διπλασιάστηκαν όταν χρησιμοποιήθηκε διπλή δόση LNG ως επείγουσα ορμονική αντισύλληψη (3000 mcg LNG). Αν και αυτή η μελέτη δεν διεξήχθη σε σχέση με επαγωγείς ενζύμων, υποδεικνύει ότι η γραμμικότητα της C_{max} διατηρείται με δόση LNG έως και 3 mg.

Αντιστρόφως, η διπλή δόση μπορεί να αντισταθμίσει υπερβολικά τη δράση λιγότερο ισχυρών επαγωγέων ενζύμων. Ωστόσο, σε αυτήν την περίπτωση, η έκθεση στην LNG θα ήταν μικρότερη για μια γυναίκα που λαμβάνει διπλή δόση (δηλ. 3 mg LNG) ενώ δεν χρησιμοποιεί ταυτόχρονα κάποιον επαγωγέα ενζύμων. Μη κλινικά δεδομένα, μια προοπτική μελέτη κοόρτης που διερεύνησε τις εκβάσεις της εγκυμοσύνης στον άνθρωπο έπειτα από αποτυχία της LNG ως επείγουσας ορμονικής αντισύλληψης και δεδομένα περί υπερβολικής δόσης από αναφορές μετά την κυκλοφορία, υποδεικνύουν συνολικά ότι η υπερβολική δόση (σε εφάπαξ ή περιστασιακή βάση) δεν προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και δεν προέκυψαν νέα θέματα ασφάλειας. Επομένως, τα θέματα ασφάλειας σε σχέση με την υπερβολική αντιστάθμιση λιγότερο ισχυρών επαγωγέων ενζύμων φαίνονται επίσης απίθανα.

Συμπερασματικά, η CHMP συμφώνησε ότι, ενώ η χρήση ενδομήτριας συσκευής που περιέχει χαλκό μπορεί να αποτελεί την προτιμώμενη επιλογή για την επείγουσα αντισύλληψη προς χρήση με όλους τους επαγωγείς ενζύμων, η σύσταση διπλής δόσης LNG ως επείγουσας ορμονικής αντισύλληψης αποτελεί ρεαλιστική επιλογή διαχείρισης, χωρίς σημαντικά γνωστά θέματα ασφάλειας, για τη μείωση του κινδύνου αποτυχίας της αντισύλληψης στις γυναίκες που δεν είναι σε θέση ή δεν είναι πρόθυμες να χρησιμοποιήσουν ενδομήτρια συσκευή με χαλκό. Οι προτεινόμενες τροποποιήσεις στο κείμενο της ΠΧΠ και του φύλλου οδηγιών χρήσης καλύπτουν καταλλήλως όλες τις ανησυχίες.

(iv) Ανακοίνωση προς τους επαγγελματίες υγείας και τις ασθενείς σχετικά με τη διπλή δόση για τη διαχείριση της επείγουσας ορμονικής αντισύλληψης

Έχουν διατυπωθεί ανησυχίες από την CHMP σχετικά με την πιθανότητα σφαλμάτων στη φαρμακευτική αγωγή σχετιζόμενων με την παροχή χωρίς ιατρική συνταγή (δηλ. στοχευμένες ασθενείς που δεν χρησιμοποιούν τη διπλή δοσολογία διότι δεν γνωρίζουν ότι πρέπει να το κάνουν). Είναι αναγκαία η ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών για τις ανησυχίες αναφορικά με τις αλληλεπιδράσεις και τις σχετικές συστάσεις. Θεωρείται ότι δεν είναι απαραίτητη ειδική εκπαίδευση για τους επαγγελματίες υγείας. Αντ' αυτού, θα πρέπει να αποσταλεί ενημερωτική επιστολή στους επαγγελματίες υγείας προκειμένου να επισημανθεί η αλλαγή στις συστάσεις συνταγογράφησης. Εν προκειμένω, η CHMP εισηγήθηκε οι εθνικές αρμόδιες αρχές να επισημάνουν τις τροποποιήσεις στην ΠΧΠ και τους λόγους για τη μεταβολή μέσω των συνήθων οδών επικοινωνίας με τους επαγγελματίες υγείας.

Επιπλέον, η CHMP έκρινε ότι οι οδηγίες σχετικά με την τροποποιημένη δόση για τις χρήστριες επαγωγέων ενζύμων πρέπει να αποτελούν μέρος του φύλλου οδηγιών χρήσης, ενώ θα πρέπει επίσης να αναφέρονται στην επισήμανση στο εξωτερικό κουτί του προϊόντος, καθώς οι πληροφορίες θα πρέπει να είναι διαθέσιμες πριν από την αγορά των φαρμακευτικών προϊόντων ή κατά τη διάρκειά της, ώστε η γυναίκα να προμηθεύεται τον κατάλληλο αριθμό συσκευασιών. Σε αυτό το πλαίσιο, η CHMP εισηγήθηκε ότι, για τη βελτίωση της παροχής της πληροφόρησης, η δράση των επαγωγέων ενζύμων θα πρέπει να συμπεριληφθεί αμέσως μετά τις οδηγίες για τη συνήθη δοσολογία στην ίδια πλευρά του κουτιού.

Με τον τρόπο αυτό, η CHMP θέλησε να διασφαλίσει ότι οι οδηγίες για τη δοσολογία θα είναι όσο το δυνατόν σαφέστερες στην επισήμανση του εξωτερικού κουτιού και στο φύλλο οδηγιών χρήσης, προκειμένου να διατηρηθεί η παροχή χωρίς ιατρική συνταγή χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος σφαλμάτων στη φαρμακευτική αγωγή. Προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η αναγνωσιμότητα αυτής της σύστασης στις πληροφορίες προϊόντος, έγινε διαβούλευση με ομάδες ασθενών και καταναλωτών, καθώς και σχετικούς επαγγελματίες υγείας, με απαντήσεις από ολόκληρη την ΕΕ. Αυτή η

διαβούλευση έδειξε ότι η πλειονότητα των δυνητικών χρηστών θα μπορούσε να κρίνει ορθά από τις παρασχεθείσες πληροφορίες πότε θα έπρεπε να χρησιμοποιήσει εφάπαξ δόση και πότε διπλή δόση, λόγω ταυτόχρονης ή πρόσφατης χρήσης αλληλεπιδρώντων φαρμάκων ή θα αναζητούσε συμβουλή από επαγγελματίες υγείας. Οι απαντήσεις επεσήμαναν επίσης χαμηλό επίπεδο επίγνωσης των αλληλεπιδράσεων με την LNG ως επείγουσας ορμονικής αντισύλληψης, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για προληπτικές εθνικές ανακοινώσεις σχετικά με την έκβαση της παρούσας ανασκόπησης. Για τον λόγο αυτό, η CHMP συζήτησε τα βασικά στοιχεία για την ανακοίνωση προς τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς προκειμένου να διευκολύνει την ανακοίνωση σε εθνικό επίπεδο.

Επιπρόσθετα, καθώς τα επιστημονικά πορίσματα της παρούσας αξιολόγησης ισχύουν και για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν LNG 750 mcg και ενδείκνυνται στην επείγουσα αντισύλληψη, οι ΚΑΚ θα πρέπει να λάβουν υπόψη την εν λόγω σύσταση και να εφαρμόσουν αντίστοιχα τα επιστημονικά πορίσματα σε αυτά τα προϊόντα.

Στον βαθμό που άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν LNG 750 mcg και 1500 mcg και ενδείκνυνται στην επείγουσα αντισύλληψη δεν συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα αξιολόγηση αλλά διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες χορήγησης άδειας κυκλοφορίας από τα κράτη μέλη, η CHMP εισηγείται τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη να λάβουν δεόντως υπόψη αυτά τα επιστημονικά πορίσματα.

Γενικά, η Επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Levonelle 1500 mcg και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του παραμένει ευνοϊκή υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP

Εκτιμώντας ότι,

- Η Επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 13 παράγραφος 2 του κανονισμού αριθ. 1234/2008.
- Η Επιτροπή επανεξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων στοιχείων από κλινικές μελέτες, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, συμπεριλαμβανομένων απαντήσεων που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ), προς υποστήριξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Levonelle 1500 mcg και των λοιπών εμπορικών ονομασιών σε σχέση με την αλληλεπίδραση με την εφαιβιρένζη. Περαιτέρω, η Επιτροπή συζήτησε τα δεδομένα σχετικά με άλλους επαγωγείς ηπατικών ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων των βαρβιτουρικών και άλλων φαρμάκων για τη θεραπεία της επιληψίας, φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης, όπως η ριφαμπικίνη και φαρμάκων φυτικής προέλευσης που περιέχουν βαλσαμόχορτο (Saint John's Wort).
- Η Επιτροπή έλαβε επίσης υπόψη έγγραφες διαβουλεύσεις με καταναλωτές, ασθενείς και επαγγελματίες υγείας προτού εισηγηθεί τις συμφωνηθείσες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος.
- Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, ενόψει των διαθέσιμων στοιχείων για το Levonelle 1500 mcg και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, θα πρέπει να είναι διαθέσιμες πληροφορίες για τη δράση της εφαιβιρένζης και άλλων επαγωγέων ηπατικών ενζύμων όταν αυτά λαμβάνονται ταυτόχρονα ή για 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με όλους τους επαγωγείς ενζύμων. Συγκεκριμένα για τη διαχείριση του αποτελέσματος αυτής της αλληλεπίδρασης, οι τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος συμπεριλαμβάνουν τη σύσταση προσαρμογής στη διπλή δόση του Levonelle 1500 mcg και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του όταν δεν είναι κατάλληλη ή διαθέσιμη ενδομήτρια συσκευή με χαλκό.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η Επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου Levonelle 1500 mcg και των λοιπών εμπορικών ονομασιών παραμένει ευνοϊκή υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η Επιτροπή, κατά συνέπεια, εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας για το Levonelle 1500 mcg και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του.