

## **Anexo II**

### **Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

El 17 de septiembre de 2014, Gedeon Richter Plc presentó una solicitud para Levonelle y sus denominaciones asociadas a través de una modificación de tipo II del procedimiento de reconocimiento mutuo (MRP) (UK/H/0803/001/II/022) con el Reino Unido como Estado miembro de referencia (EMR). Los Estados miembros interesados (EMI) eran: Austria, Bélgica, República Checa, Alemania, Grecia, España, Francia, Irlanda, Islandia, Italia, Lituania, Luxemburgo, Países Bajos, Noruega, Polonia, Portugal y Suecia.

La modificación solicitada consistía en añadir el efavirenz a la lista de medicamentos que interactúan con el levonorgestrel (LNG) en el resumen de las características del producto (RCP) y en el prospecto del envase (PE) de Levonelle 1500 microgramos ( $\mu\text{g}$ ) comprimidos.

La modificación de tipo II comenzó el 17 de septiembre de 2014. Todos los Estados miembros (EM) apoyaron la existencia de una interacción clínicamente relevante, si bien algunos de ellos seguían teniendo dudas sobre cómo gestionarla. Así, el procedimiento fue remitido por el Reino Unido al Grupo de Coordinación para Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados de medicamentos de uso humano (CMDh), en virtud del artículo 13(1) del apartado 1 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008, el 17 de junio de 2015. El procedimiento de 60 días del CMDh comenzó el 3 de agosto de 2015. El día 60 del procedimiento del CMDh fue el 1 de octubre de 2015, fecha en la que la mayoría de los EM alcanzaron una posición común, salvo Italia (IT). Dado que no pudo alcanzarse un acuerdo, el procedimiento se remitió al CHMP.

El 1 de octubre de 2015, el Reino Unido (RU), en su calidad de EMR, solicitó un procedimiento de arbitraje en virtud del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión Europea, artículo 13(2). Se pidió al CHMP que diera su opinión sobre si una dosis doble de LNG 1500  $\mu\text{g}$  podría constituir una forma adecuada de anticoncepción de emergencia para pacientes tratadas simultáneamente con inductores de enzimas hepáticas tras una relación sexual sin protección o tras el fallo de un método anticonceptivo, en particular para mujeres que no desean o no pueden utilizar métodos no hormonales, como el dispositivo intrauterino de cobre (DIU Cu).

El ámbito de este procedimiento está limitado a Levonelle y a las denominaciones asociadas autorizadas en la Unión Europea (UE) como anticonceptivos hormonales de emergencia (AHE). Levonelle 1500  $\mu\text{g}$  y las denominaciones asociadas constan de un solo comprimido.

## Resumen general de la evaluación científica del CHMP

El CHMP revisó todos los datos disponibles en estudios clínicos, la bibliografía publicada, la experiencia posterior a la comercialización (incluidas las respuestas presentadas por escrito por el TAC), así como los resultados de una consulta por escrito a pacientes, consumidores y profesionales de la salud en toda la UE. A continuación se presenta un resumen relevante de las conclusiones.

### (i) Reducción de los niveles en plasma con efavirenz y otros inductores enzimáticos

El estudio de Carten et al. (2012)<sup>1</sup> hizo uso de un diseño cruzado y una dosis clínicamente relevante de efavirenz, además de presentar un tamaño razonable para un estudio de interacción farmacológica (DDI). A pesar de cierta variabilidad general, los datos demuestran una reducción constante y notable de los niveles plasmáticos de LNG a aproximadamente la mitad durante la administración simultánea de efavirenz, con reducciones en el  $\text{ABC}_{0-12}$  de LNG superiores al 40 % observadas en el 90 % de las mujeres. Además, cuando el LNG se administró a través de implantes anticonceptivos a

<sup>1</sup> 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 páginas

usuarias de efavirenz, los niveles plasmáticos de LNG disminuyeron en una magnitud similar comparado con mujeres seropositivas que aún no necesitaban un tratamiento antirretroviral. Considerado conjuntamente, esto sugiere que la magnitud del efecto de efavirenz se ha estimado de forma fiable<sup>1</sup>.

Se planteó la relevancia de la dosificación dividida utilizada en el estudio<sup>1</sup> para la dosis única de LNG actualmente autorizada. Algunos datos escasos con una dosis de 6 mg de LNG muestran una  $C_{máx}$  más elevada que la observada con 1,5 mg, lo que sugiere que la saturación de la absorción de LNG no se produce a la dosis estándar del AHE. Además, se ha observado que en general, el ABC, el principal criterio para medir la exposición, era<sup>2</sup> proporcional a la dosis. Por último, el régimen de dosificación utilizado<sup>1</sup> fue la posología previamente aprobada para Levonelle, que se modificó a una dosis única de 1500 µg tras demostrarse que el  $ABC_{0-\infty}$  dio lugar a una exposición idéntica y que no hubo diferencias entre la eficacia o la seguridad de 2 comprimidos de LNG de 750 µg (intervalo de 12 horas) y las del comprimido de LNG de 1500 µg administrado en una sola dosis.

Por tanto, el CHMP es de la opinión de que los resultados del estudio anteriormente mencionado<sup>1</sup> deberían aplicarse igualmente al AHE LNG cuando se toma en forma de dosis única de 1500 µg.

Actualmente no se dispone de datos específicos de interacciones de otros inductores enzimáticos con las dosis de LNG como AHE. Sin embargo, estudios posteriores a un tratamiento de 14 días con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) encontraron reducciones similares > 50 % en el ABC para midazolam o alprazolam utilizados como sondas para la actividad del CYP 3A4. También se han observado reducciones en la exposición al componente de LNG de los anticonceptivos hormonales combinados, con varios inductores enzimáticos: El ABC del LNG se redujo de un 36 % a un 47 % con oxcarbazepina; de un 40 % a un 46 % con carbamazepina; un 42 % con fenitoína; un 37 % con eslicarbazepina; y un 40 % con perampánel.

(ii) Importancia clínica de los niveles reducidos de LNG en plasma.

El CHMP reconoció los escasos datos clínicos referidos a la falta de eficacia de los anticonceptivos que contienen LNG con el uso simultáneo de inductores enzimáticos del CYP 3A4 para evaluar la importancia clínica de unos niveles en plasma reducidos de LNG durante la anticoncepción hormonal de emergencia.

También son escasos los datos sobre si unos niveles inferiores de LNG pueden ser eficaces para la anticoncepción hormonal de emergencia. Un estudio reducido (n = 58 mujeres, con diseño cruzado) encontró una eficacia comparable con 750 y 1500 µg de LNG, empleando como criterio de valoración la interrupción de la ovulación<sup>3</sup> cuando se tomó LNG en la fase folicular, es decir, antes de la ovulación.

Dos estudios de grupos paralelos examinaron la eficacia de la anticoncepción con dosis más bajas de LNG: un estudio con 361 mujeres observó tasas brutas de embarazo similares cuando se tomaron comprimidos de LNG 8 horas después de una relación sexual sin protección (RSSP) utilizando dos preparados farmacéuticos de comprimidos de LNG de 750 µg que no eran bioequivalentes. Un segundo estudio examinó la eficacia de la anticoncepción con dosis de LNG de hasta 400 µg tomadas 3 horas después de una RSSP en un total de 4631 mujeres. La exposición a LNG 400 µg constituyó el grupo más grande, con 2801 pacientes estudiadas; el 71 % durante > 6 meses y el 48 % durante > 12 meses. Hubo 75 embarazos en el grupo tratado con 400 µg de LNG, dando una tasa de fracaso del 3,52 %, y una tasa de fracaso del método del 1,69 %. La dosis actualmente autorizada de 1500 µg

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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

no se incluyó en ninguno de los estudios de eficacia de la anticoncepción, por lo que no es posible realizar una comparación directa de la eficacia. Cabe señalar que ambos estudios de eficacia de la anticoncepción aquí mencionados requirieron o permitieron el uso repetido del LNG durante el ciclo, y que estos estudios examinaron la eficacia de la anticoncepción cuando el LNG se utilizó en las 3 u 8 horas posteriores a la RSSP, y no cuando se empleó según el régimen actual, es decir, antes de que transcurrieran 72 horas desde la RSSP. Esto es importante dado que la eficacia de la anticoncepción del AHE de LNG disminuye con el tiempo desde la RSSP: del 95 % en 24 horas al 58 % si su administración se inicia entre las 48 y 72 horas. Actualmente no se conoce la dosis mínima eficaz para los AHE de LNG.

Además, cuando se consideran otras formas de anticoncepción con LNG, se observa un patrón coherente de control anticonceptivo reducido, ya sea en cuanto a la hemorragia intermenstrual o a la ovulación, o en cuanto a los embarazos observados con niveles de LNG en plasma reducidos durante el uso concomitante de inductores enzimáticos. Cabe destacar que hubo 3 embarazos no previstos entre los usuarios de efavirenz en un estudio de 48 semanas con implantes de LNG, y el TAC tiene 6 informes de actividad posterior a la comercialización en su base de datos de fallos de anticonceptivos con la hierba de San Juan, otro inductor enzimático.

Aunque existen algunos informes de reacciones adversas al medicamento (RA), consistentes en fallo de la anticoncepción durante el uso concomitante de inductores enzimáticos con los AHE de LNG, y ninguno específicamente con efavirenz, esto tiene que ver probablemente con una comunicación de pérdida de eficacia en general significativamente inferior a la real cuando se consideran las tasas de fallo esperadas en la anticoncepción y el amplio uso de los AHE de LNG. Se desconocen los motivos de esta información inferior a la real, pero puede deberse a una expectativa de menor eficacia en comparación con otros anticonceptivos.

Para formas de anticoncepción con LNG que no tengan carácter urgente, se considera que la eficacia reducida resultante de unos niveles en plasma reducidos da lugar a un mayor riesgo de embarazo. Esto se reconoce en las directrices clínicas y en la información sobre los anticonceptivos hormonales, que aconsejan el uso de una anticoncepción adicional o alternativa.

El CHMP estuvo de acuerdo en que los niveles de exposición plasmática del LNG varían de una mujer a otra, pero los datos procedentes de estudios con anticonceptivos hormonales combinados indican que los niveles de LNG en plasma se reducen considerablemente con el uso concomitante de inductores de enzimas hepáticas, sobre todo inductores de la CYP3A4. El estudio reciente de anticoncepción de emergencia con LNG<sup>1</sup> mostró que la administración concomitante de efavirenz reduce las concentraciones en plasma del LNG (ABC) en aproximadamente un 50 %. No se ha establecido una dosis mínima de eficacia de LNG para la anticoncepción de emergencia, pero es importante mantener los márgenes de eficacia de la anticoncepción en usuarios de inductores enzimáticos.

### (iii) Opciones de gestión - Aumento de la dosis/tratamiento alternativo

Actualmente, el RCP y el PE de Levonelle 1500 µg y denominaciones asociadas recogen una serie de inductores enzimáticos que pueden afectar a la eficacia del anticonceptivo, pero no proporcionan información alguna sobre la magnitud del efecto ni consejos para una gestión adecuada de la interacción, a excepción de una indicación para que la mujer comunique dicha información a su médico. Los médicos especialistas no son necesariamente conscientes de la importancia de las interacciones, y las mujeres buscan consejo clínico especializado. Por ello, el CHMP recomendó que todos los proveedores potenciales de AHE incluyan consejos claros sobre la gestión de estas interacciones en los RCP.

Los RCP de productos para una anticoncepción regular que contienen LNG aconsejan utilizar métodos adicionales o alternativos de anticoncepción, dependiendo de la duración del uso del inductor enzimático.

Lo ideal sería que una mujer que emplee un inductor enzimático utilizase un método que no se vea afectado por la interacción; de hecho, es improbable que estas mujeres necesiten un AHE. Sin embargo, puede que esto no sea realista en todas las situaciones. Actualmente se dispone de otras dos formas de anticoncepción de emergencia: el acetato de ulipristal y el DIU Cu. La información sobre el acetato de ulipristal aconseja evitar su uso con inductores enzimáticos concurrentes, ya que se produce un aumento de la metabolización. Colocar un DIU Cu es un procedimiento que requiere habilidad, siendo posible que esta opción no esté disponible, no sea adecuada o no sea aceptable para todas las mujeres. Además, para acceder al mismo, una mujer debe primero ser consciente de los riesgos asociados con los medicamentos que interactúan con el LNG. Por tanto, el CHMP concluyó que es necesario ofrecer consejos claros y oportunos sobre las interacciones clínicamente relevantes.

Algunos de estos consejos dirigidos a las mujeres se refieren a un ajuste de la dosis para contrarrestar los niveles reducidos de LNG en plasma cuando se utilizan EFV y otros medicamentos inductores de enzimas. Partiendo de los datos disponibles, se propuso el uso de una dosis doble de AHE de LNG durante un periodo de 4 semanas tras la finalización del tratamiento con alguno de los inductores enzimáticos actualmente incluidos en el RCP de este producto. Por tanto, se recomienda una dosis doble de AHE de LNG para usuarios de EFV y de todos los demás tipos de inductores enzimáticos. El DIU Cu puede utilizarse hasta 5 días después de una RSSP, pero cabe la posibilidad de que no sea una opción disponible para todas las mujeres atendiendo a motivos médicos (p. ej., tras una expulsión o perforación recientes o infecciones vaginales recurrentes; además, el aumento del riesgo de hemorragia no es deseable para mujeres con VIH), por problemas de acceso (falta de disponibilidad de profesionales sanitarios debidamente capacitados) o por motivos personales (p. ej., en mujeres que no tengan relaciones estables en el momento de la RSSP). Por último, la decisión sobre si el DIU Cu es o no adecuado para una mujer debe tomarse atendiendo a criterios clínicos y teniendo en cuenta sus circunstancias individuales.

El CHMP consideró la posibilidad de que una doble dosis pueda no ser adecuada para compensar por completo los efectos de los inductores enzimáticos potentes. Aunque es posibilidad, una doble dosis seguiría dando lugar a niveles de LNG en plasma más elevados que la posología actual, con lo que se reduciría el riesgo de fallo del método anticonceptivo. Un hecho interesante es que un pequeño estudio de FC publicado recientemente<sup>4</sup> con mujeres obesas frente a mujeres con un IMC normal encontró que la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $ABC_{(0-2,5\ h)}$  del LNG total se duplicaron cuando se utilizó una dosis doble de AHE de LNG (3000  $\mu\text{g}$  de LNG). Aunque este estudio no estaba asociado a inductores enzimáticos, sugiere la existencia de una linealidad en la  $C_{m\acute{a}x}$  hasta los 3 mg de LNG.

Y al contrario: una dosis doble puede sobrecompensar los efectos de inductores enzimáticos menos potentes. Sin embargo, en este caso, la exposición al LNG sería inferior para una mujer que tome una dosis doble (es decir, 3 mg de LNG) mientras no utilice un inductor enzimático concomitante. Datos no clínicos, un estudio de cohortes prospectivo que investiga los resultados de embarazo en mujeres tras un fallo del AHE de LNG, y datos procedentes de informes de sobredosis de actividad posterior a la comercialización sugieren que la sobredosificación (puntual u ocasional) no causa reacciones adversas severas y no se han planteado nuevos problemas de seguridad. Por tanto, también parecen improbables los problemas de seguridad relacionados con la sobrecompensación de inductores enzimáticos menos potentes.

---

<sup>4</sup> 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.

Como conclusión, el CHMP consideró que, si bien el uso de un DIU Cu puede ser la opción preferida de anticoncepción de emergencia con todos los inductores enzimáticos, recomendar una dosis doble de AHE de LNG supone una opción pragmática de tratamiento, sin problemas significativos de seguridad conocidos, para reducir el riesgo de fallo del método anticonceptivo en mujeres que no puedan o no deseen utilizar un DIU Cu. Las modificaciones propuestas de los textos de los RCP y de los PE abordan adecuadamente todos los aspectos problemáticos.

- (iv) Comunicación a profesionales de la salud y a los pacientes sobre la dosificación doble para la gestión de los AHE

El CHMP ha expresado su preocupación por el riesgo potencial de errores de medicación relacionados con el suministro sin prescripción médica (es decir, pacientes destinatarios que no utilizan la doble dosificación por desconocimiento). Es necesario educar a los profesionales de la salud y a los pacientes sobre los problemas de la interacción y sobre las recomendaciones correspondientes. No es necesario que los profesionales de la salud reciban una formación específica; simplemente debería utilizarse una fórmula de comunicación del tipo «Estimado profesional de la salud» para destacar este cambio en el consejo sobre la prescripción. En este sentido, el CHMP recomendó que las autoridades nacionales competentes (ANC) especificasen las modificaciones al RCP y los motivos del cambio a través de sus medios de comunicación habituales con los profesionales de la salud.

Además, el CHMP consideró que el prospecto debería incluir instrucciones para una dosis modificada en usuarios de inductores enzimáticos, y que también deberían destacarse en el etiquetado del envase externo del producto, ya que esta información debe estar disponible antes o durante la compra de los medicamentos para poder adquirir el número adecuado de envases. En este sentido, el CHMP recomendó que, para mejorar el suministro de información, el efecto de los inductores enzimáticos se incluyese inmediatamente después de las instrucciones de dosificación habituales en el mismo lado del envase.

De este modo, el CHMP quiere asegurarse de que las instrucciones de dosificación sean lo más claras posible en el etiquetado del envase externo y en el prospecto a fin de mantener el suministro sin receta médica sin aumentar el riesgo de errores de medicación. Para valorar la eficacia y la legibilidad de estos consejos en la información sobre el producto, se llevó a cabo una consulta con grupos de pacientes y consumidores y con los profesionales de la salud pertinentes, y se obtuvieron respuestas de toda la Unión Europea. Esta consulta reveló que la mayoría de usuarios potenciales podía identificar correctamente, a partir de la información proporcionada, cuándo sería adecuado utilizar una dosis única y cuándo sería adecuado utilizar una dosis doble, debido al uso reciente o concomitante de medicamentos que interactúan entre sí, o cuándo deberían consultar con un profesional de la salud. Las respuestas también señalaron un bajo nivel de concienciación sobre las interacciones con los AHE de LNG, subrayando la necesidad de una comunicación nacional proactiva sobre el resultado de la presente revisión. Por este motivo, el CHMP ha abordado los elementos clave para comunicarse con los pacientes y los profesionales de la salud con objeto de facilitar la comunicación en el ámbito nacional.

Además, dado que las conclusiones científicas de esta evaluación también son aplicables a los medicamentos con LNG 750 µg indicados para la anticoncepción de emergencia, los TAC deberían tomar nota de esta recomendación y aplicar como corresponda las conclusiones científicas a estos productos.

Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen 750 µg y 1500 µg de LNG indicados en la anticoncepción de emergencia y que no están incluidos en esta evaluación pero están actualmente autorizados en la UE o van a ser objeto de futuros procedimientos de autorización por parte de algunos Estados miembros, el CHMP recomienda que los Estados miembros en cuestión consideren con la debida diligencia dichas conclusiones científicas.

En general, el Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio de Levonelle 1500 µg y los medicamentos asociados sigue siendo favorable siempre que se produzcan los cambios acordados en la información sobre el producto.

### **Motivos para el dictamen del CHMP**

Considerando que,

- El Comité examinó el procedimiento de arbitraje conforme al Reglamento (CE) n.º 1234/2008, artículo 13, párrafo 2.
- El Comité revisó todos los datos disponibles procedentes de estudios clínicos, la bibliografía publicada, la experiencia sobre la actividad posterior a la comercialización, incluidas las respuestas enviadas por el titular de la autorización de comercialización (TAC), como apoyo de la eficacia y de la seguridad de Levonelle 1500 µg y denominaciones asociadas en relación con la interacción con efavirenz. Además, el Comité discutió los datos referentes a otros inductores de enzimas hepáticas, como los barbitúricos y otros medicamentos para el tratamiento de la epilepsia, medicamentos utilizados para el tratamiento la tuberculosis (como la rifampicina) y medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San Juan.
- El Comité tuvo también en cuenta las consultas escritas de consumidores, pacientes y profesionales de la salud antes de recomendar los cambios acordados en la información sobre el producto.
- El CHMP concluyó que, a la vista de los datos disponibles para Levonelle 1500 µg y denominaciones asociadas, debería disponerse de información sobre el efecto del efavirenz y de otros inductores de enzimas hepáticas cuando se toman de forma concomitante, o durante 4 semanas tras la finalización del tratamiento con todos los inductores enzimáticos. En particular, para gestionar el efecto de esta interacción, las modificaciones a la información sobre el producto incluyen la recomendación de ajuste de la dosis doble de Levonelle 1500 µg y denominaciones asociadas cuando no sea adecuado el uso, o no se disponga, de un DIU Cu.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo-beneficio de Levonelle 1500 µg y denominaciones asociados sigue siendo favorable, siempre que se lleven a cabo las modificaciones acordadas en la información sobre el producto.

En consecuencia, el Comité recomendó la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de Levonelle 1500 µg y denominaciones asociadas.