

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

17. septembril 2014 esitas Gedeon Richter Plc vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu ravimi Levonelle ja sarnaste nimetuste müügiloa II tüüpi muudatuse taotluse (UK/H/0803/001/II/022). Viiteliikmesriik oli Ühendkuningriik. Asjaomased liikmesriigid olid Austria, Belgia, Tšehhi Vabariik, Saksamaa, Kreeka, Hispaania, Prantsusmaa, Iirimaa, Island, Itaalia, Leedu, Luksemburg, Madalmaad, Norra, Poola, Portugal ja Rootsi.

Müügiloa muudatusega sooviti lisada Levonelle 1500 µg (mikrogrammi) tablettide ravimi omaduste kokkuvõttesse ja pakendi infolehele levonorgestreeliga (LNG) koostoimeid omavate ravimite loetellu efavirens.

Müügiloa II tüüpi muudatuse menetlus algas 17. detsembril 2014. Kõik liikmesriigid toetasid kliiniliselt olulise koostoime olemasolu, kuigi neist osa ei olnud kindel, mida soovitada teha koostoime leevendamiseks. Sel põhjusel andis Ühendkuningriik 17. juunil 2015 komisjoni määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 13 lõike 1 kohaselt menetluse edasi inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimiserühmale. Koordineerimiserühma 60-päevane menetlus algas 3. augustil 2015. Koordineerimiserühma menetluse 60. päev oli 1. oktoober 2015, mis ajaks saavutasid peaaegu kõik liikmesriigid ühise seisukoha, v.a Itaalia. Et kokkulepet ei saavutatud, tehti esildis inimravimite komiteele.

1. oktoobril 2005 tegi Ühendkuningriik viiteliikmesriigina komisjoni määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 13 lõike 2 kohase esildise. Inimravimite komiteelt küsiti seisukohta, kas LNG 1500 µg kahekordset annust sobib kasutamiseks erakorralise kontratseptsioonina pärast kaitsmata suguühet või kui rasestumisvastane meetod ebaõnnestus patsientidel, kes võtavad samal ajal maksaensüümide indutseerijaid, eelkõige naistel, kes ei soovi või ei saa kasutada mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, näiteks vaskspiraali.

Menetluses käsitletakse ainult Levonellet ja sarnaseid nimetusi, millel on Euroopa Liidus müügiluba hormonaalsete erakorraliste kontratseptiividena. Levonelle 1500 µg ja sarnased nimetused sisaldavad üht tabletti.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Inimravimite komitee tutvus kliiniliste uuringute, avaldatud kirjanduse ja turustamisjärgse kogemuse kõigi kättesaadavate andmetega, muu hulgas müügiloa hoidja esitatud kirjalike vastustega ning üle kogu Euroopa Liidu patsientide, tarbijate ja tervishoiutöötajatega toimunud kirjaliku konsultatsiooni tulemustega. Järelduste kokkuvõte on järgmine.

- (i) Plasmakontsentratsiooni vähenemine efavirensi ja muude ensüümiindutseerijate samaaegsel kasutamisel

Ristuva ülesehitusega uuringus Carten *et al.* (2012)¹ kasutati efavirensi kliiniliselt olulist annust ja uuringuvalim oli ravimivaheliste koostoimete hindamiseks piisav. Väikestele erinevustele vaatamata kinnitasid andmed LNG plasmakontsentratsiooni püsivat ja olulist langust ligi poole võrra, kui samal ajal manustati efavirensi – 90%-l naistest täheldati LNG AUC_{0–12} vähenemist >40%. Lisaks olid efavirensi kasutajatel LNG plasmakontsentratsioonid sama suurusjärgu võrra väiksemad kui retroviirusevastast ravi mittevajavatel HIV-positiivsetel naistel, kui LNGd manustati rasestumisvastaste implantaatidena. Kokkuvõttes järeldub siit, et efavirensi toime ulatust on usaldusväärselt hinnatud¹.

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

Tekkis küsimus, kas uuringus¹ kasutatud jaotatud annus on praegu heakskiidetud LNG ühekordse annuse suhtes asjakohane. Piiratud andmed tõendavad, et LNG 6 mg annuse korral on C_{max} suurem kui 1,5 mg annuse korral. See viitab, et erakorralise kontratseptiivi standardannusega ei saavutata LNG küllastust. Teiseks on olnud² kokkupuute peamine näitaja AUC üldiselt annusega proportsionaalne. Uuringus¹ kasutatud annustuskeem oli sama kui varem heakskiidetud Levonelle oma, mis muudeti ühekordseks 1500 µg annuseks, kui tõendati, et $AUC_{0-\infty}$ tekitab sama kokkupuute ning 12-tunnise vahega võetud LNG 2 × 750 µg tablettide ohutus ja efektiivsus oli sama kui ühekordse annusena võetud LNG 1500 µg tablettidel.

Sel põhjusel on inimravimite komitee arvamusel, et eespool nimetatud uuringu¹ tulemused kehtivad ka LNG erakorralise kontratseptiivi korral, kui seda võetakse annuses 1500 µg.

Konkreetsed andmed muude ensüümiindutseerijate ja LNG erakorralise kontratseptiivi annuste koostoimete kohta praegu puuduvad. Samas ilmnes naistepunaga toimunud 14-päevase ravi järel AUC sarnane vähenemine >50% nii midasolaami kui ka alprasolaami korral, kui nende järgi hinnati CYP 3A4 aktiivsust. Mitme ensüümiindutseerija korral on täheldatud ka kombineeritud hormoonkontratseptiivide LNG-komponendi aktiivsuse vähenemist: LNG AUC vähenes okskarbasepiini korral 36...47% võrra, karbamasepiini korral 40...46% võrra, fenütoiini korral 42% võrra, eslikarbasepiini korral 37% võrra ja perampaneeli korral 40% võrra.

(ii) LNG plasmakontsentratsiooni vähenemise kliiniline olulisus

Inimravimite komitee võttis teadmiseks, et on vähe kliinilisi andmeid LNG-d sisaldavate kontratseptiivide efektiivsuse vähenemise kohta samaaegsel ensüümi CYP 3A4 indutseerijate kasutamisel, millega saaks hinnata LNG plasmakontsentratsiooni kliiniliselt olulist vähenemist erakorralise kontratseptiivi kasutamisel.

Vähe on andmeid ka selle kohta, kas LNG väiksem plasmakontsentratsioon on erakorralise kontratseptiivi kasutamisel efektiivne. Ühes väikeses uuringus (ristuva ülesehitusega uuring, $n = 58$ naist) leiti tulemusnäitajana³, et LNG annused 750 µg ja 1500 µg on ovulatsiooni katkestamisel võrreldava efektiivsusega, kui LNG võeti follikulaarse faasi ajal, st enne ovulatsiooni.

Kahes paralleelrühmadega uuringus jälgiti kontratseptiooni efektiivsust LNG madalamate annustega: ühes uuringus (361 naist) täheldati sarnast raseduste sagedust, kui LNG tablette võeti 8 tundi pärast kaitsmata suguühet, kasutades kaht 750 µg LNG tabletti, mis ei olnud bioekvivalentsed. Teine uuring (kokku 4631 naist) hindas LNG kuni 400 µg annuse kontratseptiivset toimet võtmisel 3 tundi pärast kaitsmata suguühet. Suurim uuringurühm (2801 patsienti) võttis LNG annust 400 µg 71% patsientidest üle 6 kuud ja 48% üle 12 kuu. Levonorgestreeli 400 µg annuse rühmas oli 75 rasedumist, mille järgi on ebaõnnestumise määr 3,52% ja meetodi ebaõnnestumise määr 1,69%. Praegu heakskiidetud annust 1500 µg ei kasutatud kummaski kontratseptiooni efektiivsuse uuringus, mis pärast ei ole efektiivsuse otsene võrdlus võimalik. Mõlemas siin mainitud kontratseptiooni efektiivsuse uuringus oli menstruaaltsükli ajal vaja või võimalik võtta levonorgestreeli korduvalt ning nendes uuringutes jälgiti kontratseptiooni efektiivsust levonorgestreeli võtmisel 3 või 8 tundi pärast kaitsmata suguühet ja mitte kasutamisel praegu heakskiidetud raviskeemi järgi (72 tundi pärast kaitsmata suguühet). See on oluline, sest levonorgestreeli efektiivsus erakorralise kontratseptiivina väheneb sedavõrd, mida pikem on aeg pärast kaitsmata suguühet: 24 tunni jooksul 95%, kuid 48...72

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

tunni pärast 58%. Praegu ei ole levonorgestreeli minimaalne efektiivne annus erakorralise kontratseptiivina teada.

Muudel levonorgestreeli sisaldavatel kontratseptiivvormidel ilmneb sarnane kontratseptiivse toime vähenemise muster kas vaheveritsuse või ovalutsioonina, samuti rasedustena, mida esineb levonorgestreeli vähenenud plasmasisalduse korral, kui kasutatakse ensüümiindutseerijaid. Eelkõige oli levonorgestreeli implantaatide 48-nädalases uuringus efavirensi kasutajate seas 3 soovimatut rasedust ning müügiloa hoidja andmebaasis naistepuna (samuti ensüümiindutseerija) kasutamisel kontratseptsiooni mittetoimivuse kohta on 6 turustusjärgset teadet.

Kuigi levonorgestreeli erakorraliste kontratseptiivide samaaegsel kasutamisel ensüümiindutseerijatega oli mõni kontratseptsiooni mittetoimivust mainiv ravimi kõrvaltoime teade, millest ükski ei olnud konkreetset seotud efavirensiga, on see tõenäoliselt seotud kontratseptsiooni mittetoimivuse olulisele alateatamisele, kui arvestada eeldatavat kontratseptsiooni mittetoimivuse määra ning levonorgestreeli kui erakorralise kontratseptiivi ulatuslikku kasutamist. Alateatamise põhjused ei ole teada, kuid võivad olla seotud kontratseptsiooni eeldatava väiksema efektiivsusega kui muudel kontratseptiividel.

Levonorgestreeli sisaldavate muude kui erakorralise kontratseptiivi vormide korral arvatakse, et väiksematest plasmakontsentratsioonidest tingitud väiksem efektiivsus põhjustab suuremat rasedumisriski. Sellele viitavad nii kliinilised juhised kui ka hormoonkontratseptiivide ravimiteave, mis soovivad täiendavat või muud kontratseptsiooni meetodit.

Inimravimite komitee nõustus, et levonorgestreeli plasmakontsentratsioonid varieeruvad naiste vahel, kuid kombineeritud kontratseptiivide uuringud on tõendanud, et levonorgestreeli plasmakontsentratsioonid vähenevad alati, kui samal ajal kasutatakse maksaensüümide indutseerijaid, peamiselt ensüümi CYP3A4 indutseerijaid. Levonorgestreeli sisaldavate erakorraliste kontratseptiivide hiljutisel uuringul¹ selgus, et samaaegne efavirensi manustamine vähendab levonorgestreeli plasmakontsentratsiooni (AUC) ligikaudu 50% võrra. Levonorgestreeli kui erakorralise kontratseptiivi minimaalset efektiivset annust ei ole määratud, kuid ensüümiindutseerijate kasutajate jaoks on oluline säilitada efektiivsusvaru.

(iii) Riskijuhtimisvõimalused – annuse suurendamine / muud ravivõimalused

Praegu on Levonelle 1500 µg ja sarnaste nimetuste ravimi omaduste kokkuvõttes ja pakendi infolehes loetletud ensüümiindutseerijad, mis võivad vähendada kontratseptsiooni efektiivsust, kuid ei maini, kui palju see väheneb, ega soovita, mida teha koostoime korral (v.a teatada arstile). Erikliinikud ei pruugi teada koostoimete tähtsust, kuigi naised tuginevad kliiniku soovitudele. Inimravimite komitee soovib seepärast, et erakorralise kontratseptiivi võimalikele pakkujate jaoks peavad ravimi omaduste kokkuvõttes olema selged soovitusel, mida teha koostoimete korral.

Levonorgestreeli sisaldavate tavaliste kontratseptiivide ravimi omaduste kokkuvõttes on soovitatud täiendavaid või alternatiivseid kontratseptsioonimeetodeid, olenevalt ensüümiindutseerijate kasutamise kestusest.

Üldiselt on vastuvõetav, et ensüümiindutseerijat kasutav naine kasutab ideaaljuhul meetodit, mille efektiivsust koostoime ei kahjusta; sellisel juhul ei ole erakorraliste kontratseptiivide vajadus tõenäoline. Samas ei ole see tegelikkuses alati võimalik. Praegu turustatakse kaht muud erakorralise kontratseptsiooni vormi – ulipristaalatsetaati ja vaskspiraale. Ulipristaalatsetaadi ravimiteave soovib samal ajal mitte kasutada ensüümiindutseerijaid, sest need soodustavad ainevahetust. Vaskspiraali paigaldamine on keerukas ja see meetod ei pruugi olla kättesaadav, sobiv ega vastuvõetav kõigile naistele. Peale selle peab naine kõigepealt teadma levonorgestreeliga koostoimet omavate ravimite riske. Inimravimite komitee järeldas seega, et kliiniliselt olulistest koostoimetest on vaja teatada õigeaegselt ja selgelt.

Üks nõuanne naistele on kohandada annuseid, et arvestada levonorgestreeli vähenenud plasmakontsentratsiooni efavirensi või muude ensüümiindutseerijate kasutamisel. Kätesaadavate andmete alusel tehti ettepanek kasutada levonorgestreeli kui erakorralise kontratseptiivi kahekordset annust selle meditsiinitoote ravimi omaduste kokkuvõttes loetletud mis tahes ensüümiindutseerijaga toimuva ravi ajal ja 4 nädala jooksul pärast ravi lõppu. Seda arvestades soovitatakse levonorgestreeli erakorralise kontratseptiivi kahekordset annust efavirensi ja muude ensüümiindutseerijate kasutajatele. Vaskspiraali tohib kasutada kuni 5 päeva pärast kaitsmata suguühet, kuid see ei pruugi kõigile naistele sobida meditsiinilistel põhjustel (nt hiljutine vaskspiraali väljumine või perforatsioon, korduvad tupeinfektsioonid, HIV-infektsiooniga naiste korral tuleb vältida suurenenud veritsusriski), vaskspiraali ei saa paigaldada (puudub vastava oskusega personal) või isiklikul valikul (nt kui naisel ei olnud kaitsmata suguühete ajal pikaajalist suhet). Vaskspiraali kasutamise või mittekasutamise otsus peab olema kliiniline ja personaalne.

Inimravimite komitee arutas võimalust, et kahekordne annus ei pruugi täielikult kompenseerida tugevate ensüümiindutseerijate toimet. Kuigi see võimalus on olemas, tagab kahekordne annus siiski levonorgestreeli suurema plasmakontsentratsiooni kui praeguste annustamissoovituste korral ning seega vähendab kontratseptiooni mittetoimivuse riski. Hiljuti avaldatud väikeses farmakokineetika uuringus⁴, kus võrreldi rasvunud ja normaalse kehamassiindeksiga naisi, leiti, et levonorgestreeli üldine C_{max} ja $AUC_{(0-2,5h)}$ kahekordistus, kui kasutati levonorgestreeli kui erakorralise kontratseptiivi kahekordset annust (3000 µg LNG). Kuigi uuringus ei käsitletud ensüümiindutseerijaid, viitab see siiski võimalusele, et C_{max} on lineaarne kuni levonorgestreeli annuseni 3 mg.

Samas võib kahekordne annus ülekompenseerida vähem tugevate ensüümiindutseerijate toimet. Sel juhul võib kokkupuude levonorgestreeliga olla siiski väiksem kui naistel, kes võtavad kahekordse annuse (3 mg levonorgestreeli), kuid ei kasuta samal ajal ensüümiindutseerijaid. Mittekliinilised andmed, levonorgestreeli kui erakorralise kontratseptiivi kasutamise järgse rasestumise prospektiivne kohortuuring ning turustamisjärgsed andmed üleannustamise kohta viitavad, et üleannustamine (üksikjuhtum või mõnel korral) ei põhjusta raskeid kõrvalnähte ning uusi ohutusprobleeme ei ilmnenud. Seega ei ole tõenäolised ka ohutusprobleemid seoses vähem tugevate ensüümiindutseerijate ülekompenseerimisega.

Kokkuvõtteks leppis inimravimite komitee kokku, et kuigi ensüümiindutseerijate kasutajate jaoks võib eelistatav erakorraline kontratseptiiv olla vaskspiraal, on levonorgestreeli kui erakorralise kontratseptiivi kahekordse annuse soovimine praktiline ja oluliste teadaolevate ohutusprobleemideta võimalus, et vähendada kontratseptiooni mittetoimivuse riski naistel, kes ei saa või ei soovi kasutada vaskspiraali. Kõiki probleeme käsitlevad piisavalt ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe kavandatud muudatused.

(iv) Erakorralise kontratseptiivi kahekordse annuse teave tervishoiutöötajatele ja patsientidele

Inimravimite komitee on täheldanud käsimüügiravimite korral võimaliku annustusvea probleemi (patsiendid ei tea kahekordse annuse vajadust). Tervishoiutöötajatele ja patsientidele tuleb anda koostoime võimaluse teavet ning sellega seotud soovitused. Tervishoiutöötajad tõenäoliselt ei vaja konkreetset koolitust, pigem tuleb saata määramissoovituste muudatuste kohta tervishoiutöötajate teatis. Sel põhjusel soovitas inimravimite komitee, et riiklikud pädevad asutused peavad teatama tervishoiutöötajatele ravimi omaduste kokkuvõtte muudatused ja nende põhjendused oma tavapärase suhtluskanali kaudu.

Peale selle arutas inimravimite komitee, et ensüümiindutseerijate kasutajatele soovitatava annuse muudatus peab sisalduma pakendi infolehel ja ka välispakendi märgistusel, sest kasutajal peab olema

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.

täielik teave enne vajaliku arvu pakendite ostmist. Seda silmas pidades soovitas inimravimite komitee täiustada teabe esitamise viisi, märkides ensüümiindutseerijate toime teabe kohe pärast tavalisi annusesoovitusi pakendi samal küljel.

Sellela soovib inimravimite komitee tagada, et annustamissoovitused välispakendi märgistusel ja pakendi infolehel oleksid võimalikult selged, et käsimüügiravimina ostes ei suureneks annustamisvea risk. Sellisel kujul esitatud ravimiteabe arusaadavuse ja loetavuse hindamiseks konsulteeriti patsiendi- ja kliendiühenduste ning asjakohaste tervishoiutöötajatega üle kogu Euroopa Liidu. Vastustest nähtus, et enamik potentsiaalsetest kasutajatest mõistaks esitatud teabe alusel õigesti, millal võtta ühekordne ja millal kahekordne annus, arvestades koostoimeid omavate ravimite samaaegset või hiljutist kasutamist, või pöörduks abi saamiseks tervishoiutöötaja poole. Vastustest võis ka järeldada, et levonorgestreeli kui erakorralise kontratseptiivi koostoimeid teadvustatakse vähe, mis omakorda rõhutab ennetavate riiklike teatiste vajadust. Inimravimite komitee arutas seetõttu tervishoiutöötajatele ja patsientidele suunatud teabe põhielemente, et lihtsustada teabe esitamist riikides.

Kuivõrd selle hindamise teaduslikud järeldused kehtivad ka 750 µg levonorgestreeli sisaldavate ravimite kohta kasutamisel erakorralise kontratseptiivina, peavad müügiloa hoidjad võtma selle soovitusel teadmiseks ja muutma ravimiteavet teaduslike järelduste kohaselt.

Kuivõrd praegu on Euroopa Liidus müügiluba ka teistel 750 µg ja 1500 µg levonorgestreeli sisaldavatel, erakorraliseks kontratseptsiooniks näidustatud ravimitel, mida see hindamine ei käsitlenud, või nendega võib tulevikus toimuda liikmesriikide müügilubade menetlusi, soovitas inimravimite komitee võtta asjaomastel liikmesriikidel need teaduslikud järeldused teadmiseks.

Lõppkokkuvõttes järeldas komitee, et Levonelle 1500 µg ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 13 lõike 2 kohast esildist.
- Komitee vaatas läbi kõik kliiniliste uuringute, avaldatud kirjanduse, turustamisjärgse kogemuse, sh müügiloa hoidja esitatud andmed, et hinnata Levonelle 1500 µg ja sarnaste nimetuste efektiivsust ja ohutust seoses efavirensiga avalduva koostoimega. Peale selle arutas komitee andmeid maksaensüümide muude indutseerijate kohta, sh barbituraatide ja muude epilepsiaravimite, tuberkuloosiravimite (nt rifampitsiini) ja naistepuna sisaldavate taimsete ravimite kohta.
- Komitee arvestas ka kirjalikke konsultatsioone klientide, patsientide ja tervishoiutöötajatega, enne kui soovitas ravimiteabe muutmist.
- Inimravimite komitee järeldas, et Levonelle 1500 µg ja sarnaste nimetuste kohta kättesaadavate andmete põhjal peab olema kättesaadav teave samal ajal kasutatavate või kuni 4 nädalat enne kasutatud efavirensi ja muude ensüümiindutseerijate toime kohta. Eelkõige selle koostoime riskijuhtimiseks sisaldavad ravimiteabe muudatused soovitusel kohandada Levonelle 1500 µg ja sarnaste nimetuste annus kahekordseks, kui vaskspiraal ei sobi või ei ole kättesaadav.

Ülaltoodud arvestades järeldas komitee, et Levonelle 1500 µg ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse kokkulepitud muudatused.

Seega soovitas komitee muuta Levonelle 1500 µg ja sarnaste nimetuste müügiloa tingimusi.