

Dodatak II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Tvrtka Gedeon Richter Plc 17. rujna 2014. godine dostavila je prijavu za lijek Levonelle i srodne lijekove putem postupka međusobnog priznavanja (MRP) izmjene tipa II (UK/H/0803/001/II/022) s Ujedinjenom Kraljevinom kao referentnom državom članicom (RDČ). Predmetne države članice (PDČ) bile su: Austrija, Belgija, Češka Republika, Njemačka, Grčka, Španjolska, Francuska, Irska, Island, Italija, Litva, Luksemburg, Nizozemska, Norveška, Poljska, Portugal i Švedska.

Zatražena izmjena bilo je dodavanje efavirenza na popis lijekova koji uzajamno djeluju s levonorgestrelom (LNG) u sažetak opisa svojstava lijeka i u uputu o lijeku za tablete Levonelle od 1500 mikrograma (μg).

Izmjena tipa II započela je 17. rujna 2014. godine. Sve države članice poduprle su postojanje klinički važne interakcije, međutim neke su ostale nejasne u vezi sa savjetom o tome kako upravljati interakcijom. Stoga je 17. lipnja 2015. Ujedinjena Kraljevina uputila postupak Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) na temelju članka 13. stavka 1. Uredbe EZ br. 1234/2008. CMDh-ov 60-dnevni postupak započeo je 3. kolovoza 2015. Šezdeseti dan postupka CMDh-a bio je 1. listopada 2015., a tada je većina država članica, osim Italije (IT), donijela konačan stav. Budući da nije postignut dogovor, postupak je upućen CHMP-u.

Dana 1. listopada 2015. Ujedinjena Kraljevina (UK) kao RDČ pokrenula je postupak upućivanja s skladu s člankom 13. stavkom 2. Uredbe Komisije (EZ) br. 1234/2008. Od CHMP-a je zatraženo da izrazi mišljenje o tome bi li dvostruka doza LNG-a od 1500 μg bila odgovarajući oblik hitne kontracepcije u bolesnika koji istodobno uzimaju induktore jetrenog enzima nakon nezaštićenog spolnog odnosa ili neuspjeha kontraceptiva, osobito u žena koje ne žele ili ne mogu koristiti nehormonske metode, kao što je intrauterini uložak na bazi bakra (Cu IUD).

Opseg ovog postupka ograničen je na Levonelle i srodne lijekove koji su na području Europske unije (EU) stavljeni u promet kao hitni hormonski kontraceptivi (EHC). Levonelle 1500 μg i srodni lijekovi sastoje se od jedne tablete.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

CHMP je pregledao sve dostupne podatke iz kliničkih ispitivanja, objavljenu literaturu, iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući pisane odgovore koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kao i rezultate pismenog savjetovanja s bolesnicima i potrošačima te zdravstvenim djelatnicima diljem EU-a. U nastavku je predstavljen odgovarajući sažetak zaključaka.

(i) Smanjenje razina u plazmi uz efavirenz i ostale induktore enzima

U ispitivanju Cartena i autora (2012.)¹, koje je primijenilo unakrsni dizajn, klinički važna doza efavirenza i veličina bile su opravdane za ispitivanje interakcije između lijekova. Unatoč nekim varijabilnostima općenito, podaci su pokazali dosljedno i znatno smanjenje za otprilike polovinu razina LNG-a u plazmi tijekom istodobne primjene efavirenza, uz smanjenja vrijednosti LNG AUC₀₋₁₂ od >40 % koja su zabilježena u 90 % žena. Osim toga, razine LNG-a u plazmi u sličnom su razmjeru smanjene kada se LNG primjenjivao putem kontracepcijskih implantata u korisnica efavirenza u usporedbi sa ženama koje su pozitivne na virus HIV, a još im nije potrebna antiretrovirusna terapija. Uzimajući zajedno navedene elemente ukazuje se na to da je razmjer učinka efavirenza pouzdano procijenjen¹.

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 stranice

Uvećana je važnost podijeljenih doza koje su se primjenjivale u ispitivanju¹ za trenutačno licenciranu jednu dozu LNG-a. Ograničeni podaci za dozu od 6 mg LNG-a pokazuju da je najveća koncentracija lijeka u plazmi uočena uz primjenu 1,5 mg, ukazujući da do zasićenja LNG-om ne dolazi pri standardnoj dozi hitnog hormonskog kontraceptiva. Kao drugo, vrijednosti AUC-a, glavnog mjerila izloženosti, uglavnom su se pokazale² proporcionalne dozi. Konačno, plan doziranja koji se primjenjivao¹ bilo je prethodno odobreno doziranje za Levonelle, koje je izmijenjeno na jednu dozu od 1500 µg nakon dokaza da je AUC_{0-∞} doveo do identične izloženosti te da nije bilo razlika između učinkovitosti i sigurnosti tableta LNG-a u dozi od 2 x 750 µg (u razmaku od 12 sati) i tablete LNG-a od 1500 µg koja se primjenjuje kao jedna doza.

Stoga CHMP smatra da se rezultati prethodno navedenog ispitivanja¹ trebaju u jednakoj mjeri primjenjivati na hitni hormonski kontraceptiv LNG kada se uzima kao jedna doza od 1500 µg.

Trenutačno nisu dostupni specifični podaci za interakcije drugih induktora enzima s dozama hitnog hormonskog kontraceptiva LNG-a. Međutim, ispitivanja koja su uslijedila nakon 14 dana liječenja gospinom travom pokazala su slična smanjenja od >50 % AUC-a za midazolam ili alprazolam koji su ispitivani za aktivnost enzima CYP 3A4. Isto su tako primijećena smanjenja izloženosti komponente LNG-a u kombiniranim hormonskim kontraceptivima uz nekoliko induktora enzima: Vrijednost AUC-a za LNG smanjena je za 36 do 47 % uz okskarbazepin; 40 do 46 % uz karbamazepin; 42 % uz fenitoin; 37 % uz eslikarbatepin te 40 % uz perampanel.

(ii) Klinička važnost smanjenja razina LNG-a u plazmi

CHMP je potvrdio ograničenost kliničkih podataka u pogledu nedostatka učinkovitosti kontraceptiva koji sadržavaju LNG uz istodobnu primjenu induktora enzima CYP 3A4 uz pomoć kojeg treba ocijeniti kliničku važnost smanjenih razina LNG-a u plazmi tijekom primjene hitnog hormonskog kontraceptiva.

Isto tako postoje ograničeni podaci o tome mogu li manje razine LNG-a biti učinkovite kao hitni hormonski kontraceptiv. Jednim malim ispitivanjem (n = 58 žena koje primjenjuju unakrsni dizajn) pokazala se usporediva učinkovitost LNG-a od 750 µg i 1500 µg koristeći kao krajnju točku³ poremećaj ovulacije kada se LNG primjenjivao u folikularnoj fazi, tj. prije ovulacije.

Dva ispitivanja usporednih skupina istražila su učinkovitost kontraceptiva uz primjenu manjih doza LNG-a: jednim ispitivanjem provedenim na 361 ženi zapažene su slične sirove stope trudnoće kada su tablete LNG-a uzele osam sati nakon nezaštićenog spolnog odnosa primjenom dviju formulacija tableta LNG-a od 750 µg koje nisu bile bioekvivalentne. Drugo je ispitivanje promatralo učinkovitost kontraceptiva u dozi LNG-a do 400 µg, a koje su uzimane tri sata nakon nezaštićenog spolnog odnosa na ukupno 4631 ženi. Najveću skupinu predstavljala je izloženost 400 µg LNG-a s 2801 promatranom ispitanicom, 71 % za > 6 mjeseci i 48 % za > 12 mjeseci. U skupini tretiranoj LNG-om od 400 µg bilo je 75 trudnoća, što je rezultiralo stopom neuspješnosti od 3,52 % te stopom neuspješnosti metode od 1,69 %. Trenutačna licencirana doza od 1500 µg nije bila uključena ni u jedno ispitivanje učinkovitosti kontraceptiva, stoga izravna usporedba učinkovitosti nije moguća. Oba navedena ispitivanja učinkovitosti kontraceptiva zahtijevala su ili dopuštala ponovnu primjenu LNG-a tijekom ciklusa te su ta ispitivanja proučavala učinkovitost kontraceptiva kada se LNG primijenio unutar tri ili osam sati nakon nezaštićenog spolnog odnosa, a ne nakon što se primijenio u skladu s trenutačnim planom, odnosno unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa. To je važno iz razloga što učinkovitost hitnog hormonskog kontraceptiva LNG-a s vremenom slabi: s 95 % unutar 24 sata na 58 % ako se započne

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

između 48 i 72 sata. Najmanje učinkovite doze za hitan hormonski kontraceptiv LNG trenutačno nisu poznate.

Nadalje, kada se uzmu u obzir drugi oblici kontracepcije koji sadržavaju LNG, pojavljuje se dosljedan uzorak uočene smanjene kontracepcijske kontrole, bilo u obliku probojnog krvarenja ili ovulacije ili trudnoća sa smanjenim razinama LNG-a u plazmi tijekom istodobne primjene induktora enzima. U ispitivanju koje je trajalo 48 tjedana među korisnicama efavirena s implantatima LNG-a bile su tri nenamjerne trudnoće te nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet ima šest izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o svojoj bazi podataka neuspjeha kontraceptiva uz primjenu gospine trave, još jednog induktora enzima.

Iako je zabilježeno nekoliko štetnih reakcija na lijek tijekom istodobne primjene induktora enzima s hitnim hormonskim kontraceptivom LNG-om u pogledu neuspjeha kontraceptiva te konkretno nijedna štetna reakcija na primjenu uz efavirenz, to je vjerojatno povezano sa znatnim nepotpunim izvješćivanjem za općeniti gubitak učinkovitosti kada se uzmu u obzir očekivane stope neuspješnosti kontraceptiva te raširena primjena hitnog hormonskog kontraceptiva LNG-a. Nisu poznati razlozi nepotpunog izvješćivanja, no moguće je zbog očekivanja slabije učinkovitosti u usporedbi s drugim kontraceptivima.

Za oblike kontracepcije koji nisu hitni, a sadržavaju LNG, smatra se da smanjena učinkovitost koja je rezultat smanjenih razina u plazmi dovodi do povećanog rizika od trudnoće. To je prepoznato u kliničkim smjernicama i informacijama o lijeku hormonskih kontraceptiva u kojima se preporučuje dodatna ili alternativna kontracepcija.

CHMP je utvrdio da se razine LNG-a u plazmi razlikuju između žena, ali podaci iz ispitivanja s kombiniranim hormonskim kontraceptivima ukazuju na to da se razine LNG-a u plazmi neprestano smanjuju istodobnom primjenom induktora jetrenih enzima, uglavnom induktora enzima CYP3A4. Nedavno ispitivanje hitne kontracepcije koja sadržava LNG¹ pokazalo je da istodobna primjena efavirena smanjuje razine LNG-a u plazmi (AUC) za otprilike 50 %. Nije utvrđena najmanja učinkovita doza LNG-a za hitnu kontracepciju, ali važno je očuvati granice učinkovitosti kod korisnika induktora enzima.

(iii) Mogućnosti upravljanja – Povećanje doze / alternativno liječenje

Trenutačno su u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku za lijek Levonelle 1500 µg i srodne lijekove navedeni brojni induktori enzima koji mogu utjecati na učinkovitost kontracepcije, ali nisu pružene informacije o razmjeru učinka ili savjet o odgovarajućem upravljanju interakcijom, osim da žena istu prijavi liječniku. Specijalističke klinike nisu nužno svjesne važnosti međudjelovanja, a žene se oslanjaju na savjet specijalističkih klinika. Stoga je CHMP preporučio da se u sažetku opisa svojstava lijeka navede jasan savjet o upravljanju ovim interakcijama za sve potencijalne pružatelje hitnog hormonskog kontraceptiva.

U sažecima opisa svojstava lijeka za redovite kontracepcijske lijekove koji sadržavaju LNG preporučuje se primjena dodatnih ili alternativnih kontracepcijskih metoda, ovisno o trajanju primjene induktora enzima.

Smatra se da će žena koja upotrebljava induktor enzima idealno primjenjivati metodu na koju interakcija ne utječe; takve bi žene zaista malo vjerojatno imale potrebu za primjenom hitnog hormonskog kontraceptiva. Međutim, to nije realno u svim slučajevima. Trenutačno su dostupna i dva druga oblika hitne kontracepcije, ulipristal acetat i intrauterini ulošci na bazi bakra. U informaciji o lijeku za ulipristal acetat preporučeno je izbjegavati istodobnu primjenu s induktorima enzima zbog pojačanog metabolizma. Namještanje intrauterinog uloška na bazi bakra postupak je koji zahtijeva vještinu te to rješenje možda neće biti dostupno, primjereno ili prihvatljivo svim ženama. Štoviše, u pogledu pristupačnosti, žena prvo mora biti svjesna rizika povezanih s lijekovima koji uzajamno djeluju

s LNG-om. Stoga je CHMP zaključio da postoji potreba za pravovremenim i jasnim savjetom za interakcije od kliničke važnosti.

Dio tog savjeta ženama jest prilagodba doze za poništavanje djelovanja smanjenih razina LNG-a u plazmi pri primjeni EFV-a i drugih lijekova koji induciraju enzime. Prema dostupnim podacima predložena je primjena dvostruke doze hitnog hormonskog kontraceptiva LNG-a tijekom liječenja i četiri tjedna nakon prestanka liječenja bilo kojim induktorima enzima koji su trenutačno navedeni u sažetku opisa svojstava lijeka za taj lijek. Na temelju istoga preporučuje se primjena dvostruke doze hitnog hormonskog kontraceptiva LNG-a korisnicima EFV-a i svih ostalih induktora enzima. Intrauterini uložak na bazi bakra može se primijeniti do pet dana nakon nezaštićenog spolnog odnosa, no zbog medicinskih razloga (npr. nakon nedavnog izbacivanja ili puknuća, ponavljajućih vaginalnih infekcija i povećanog rizika od krvarenja nepoželjan je za bolesnice pozitivne na virus HIV), zbog problema pristupačnosti (nedostatak iskusnih zdravstvenih djelatnika) ili zbog osobnog izbora (npr. za žene koje u vrijeme nezaštićenog spolnog odnosa nisu u dugotrajnoj vezi) nije rješenje za sve žene. Konačno, odluka o tome je li za ženu prikladan intrauterini uložak na bazi bakra (Cu-IUD) treba biti klinička odluka koja razmatra njezinu individualnu situaciju.

CHMP je razmotrio mogućnost da dvostruka doza možda neće biti dovoljna da u potpunosti nadoknadi učinke jakih induktora enzima. Iako ta mogućnost postoji, dvostruka doza i dalje će dovesti do viših razina LNG-a u plazmi nego prema trenutačnom doziranju te time smanjiti rizik od neuspjeha kontraceptiva. Zanimljivo je da je nedavna objava malog farmakokinetičkog istraživanja⁴ pretelih žena naspram žena s normalnim ITM-om pokazala da se C_{max} i $AUC_{(0-2,5 \text{ sati})}$ ukupnog LNG-a udvostručuju pri primjeni dvostruke doze hitnog hormonskog kontraceptiva LNG-a (3000 µg LNG-a). Iako to ispitivanje nije bilo u vezi s induktorima enzima, ukazuje na to da se linearnost C_{max} održava do 3 mg LNG-a.

S druge strane, dvostruka doza može previše nadoknaditi učinke manje jakih induktora enzima. Međutim, u tome bi slučaju izloženost LNG-u bila manja nego u žene koja uzima dvostruku dozu (tj. 3 mg LNG-a), a istodobno ne uzima induktor enzima. Neklinički podaci, kohortno istraživanje koje je uslijedilo i ispitivalo ishode ljudske trudnoće nakon neuspjeha hitnog hormonskog kontraceptiva LNG-a te podaci izvješća nakon stavljanja lijeka u promet u pogledu predoziranja ukazuju na to da predoziranje (jednokratno ili povremeno) ne prouzrokuje teže nuspojave te nisu izraženi novi razlozi za zabrinutost u pogledu sigurne primjene lijeka. Stoga se razlozi za zabrinutost u pogledu sigurne primjene lijeka u vezi s prekomjernom nadoknadom manje jakih induktora enzima također čine malo vjerojatnima.

Konačno, CHMP se složio da dok primjena intrauterinog uloška na bazi bakra može biti poželjan izbor za hitnu kontracepciju za primjenu sa svim induktorima enzima, preporuka dvostruke doze hitnog hormonskog kontraceptiva LNG-a predstavlja pragmatično rješenje upravljanja, bez značajnih poznatih sigurnosnih pitanja, za smanjenje rizika od neuspjeha kontraceptiva za žene koje ne žele ili ne mogu koristiti intrauterini uložak na bazi bakra. Izmjenama teksta sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku na odgovarajući je način predloženo rješavanje svih razloga za zabrinutost.

(iv) Priopćenje za zdravstvene djelatnike i bolesnike o dvostrukom doziranju za upravljanje hitnim hormonskim kontraceptivom

CHMP je izrazio zabrinutosti u pogledu potencijala za medikacijske pogreške povezane s nabavom lijeka bez liječničkog recepta (tj. ciljani bolesnici koji ne primjenjuju dvostruku dozu jer o tome nisu obaviješteni). Postoji potreba za edukacijom zdravstvenih djelatnika i bolesnika o zabrinutostima u vezi s interakcijom i povezanim preporukama. Smatra se da zdravstvenim djelatnicima nije potrebna posebna obuka, već objavljivanje neposredne komunikacije zdravstvenom djelatniku kako bi se

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*, u tisku.

naglasila izmjena u uputi u odnosu na propisivanje lijeka. U tom je pogledu CHMP preporučio da nadležna nacionalna tijela trebaju naznačiti izmjene u sažetku opisa svojstava lijeka i razloge za izmjenu putem svojih normalnih načina komunikacije sa zdravstvenim djelatnicima.

Osim toga, CHMP je smatrao da upute za izmijenjenu dozu za korisnike induktora enzima trebaju biti dijelom upute o lijeku te da trebaju biti istaknute na vanjskoj oznaci kutije lijeka jer informacije trebaju biti dostupne prije ili tijekom kupnje lijeka kako bi se dobio odgovarajući broj pakiranja. U tom je pogledu CHMP preporučio da učinak induktora enzima treba biti uključen odmah nakon uputa o uobičajenom doziranju na istoj strani kutije kako bi se poboljšalo pružanje informacija.

Na taj je način CHMP htio osigurati da su upute o doziranju što je moguće jasnije na vanjskoj oznaci kutije i u uputi o lijeku kako bi se održala opskrba lijekom bez liječničkog recepta kojom se ne povećava rizik od medikacijskih pogrešaka. Kako bi se ocijenila učinkovitost i čitljivost ove upute u uputi o lijeku pokrenuto je savjetovanje sa skupinama bolesnika i potrošača te odgovarajućim zdravstvenim djelatnicima uz odgovore iz cijelog EU-a. Time se pokazalo da većina potencijalnih korisnika iz pruženih informacija može točno utvrditi kada je prikladno primijeniti pojedinačnu dozu, a kada je prikladno primijeniti dvostruku dozu zbog istodobne ili nedavne primjene lijekova koji uzajamno djeluju ili će potražiti savjet zdravstvenih djelatnika. Odgovorima je također naglašena niska razina svijesti o interakcijama s hitnim hormonskim kontraceptivom LNG-om, ističući potrebu za proaktivnim nacionalnim komunikacijama o ishodu trenutačnog pregleda. Iz tog je razloga CHMP raspravljao o ključnim elementima za komunikaciju zdravstvenom osoblju i bolesnicima kako bi se olakšala komunikacija na nacionalnoj razini

Budući da se znanstveni zaključci ove procjene primjenjuju i na lijekove koji sadržavaju 750 µg LNG-a naznačene za hitnu kontracepciju, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju uzeti u obzir ovu preporuku te u skladu s tim na te lijekove primijeniti znanstvene zaključke.

U mjeri u kojoj ostali lijekovi koji sadržavaju 750 µg i 1500 µg LNG-a naznačeni za hitnu kontracepciju nisu uključeni u ovu procjenu, ali su trenutačno odobreni u EU-u ili će biti predmetom budućih postupaka odobravanja država članica, CHMP dotičnim državama članicama svakako preporučuje uzimanje u obzir tih znanstvenih zaključaka.

Ukupno gledajući, Odbor je zaključio da omjer koristi i rizika za lijek Levonelle 1500 µg i povezane lijekove ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije u lijeku unesu dogovorene izmjene.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da

- je Odbor razmotrio upućivanje u skladu s člankom 13. stavkom 2. Uredbe br. 1234/2008.
- Odbor je pregledao sve dostupne podatke iz kliničkih ispitivanja, objavljene literature, iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući odgovore koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u korist učinkovitosti i sigurnosti lijeka Levonelle 1500 µg i srodnih lijekova u odnosu na interakciju s efavirenzom. Nadalje, Odbor je raspravljao o podacima koji se odnose na ostale induktore jetrenih enzima uključujući barbiturate i ostale lijekove za liječenje epilepsije, lijekove koji se primjenjuju za liječenje tuberkuloze, kao što je rifampicin te biljne lijekove koji sadržavaju gospinu travu.
- Prije preporuke dogovorenih izmjena u uputi o lijeku, Odbor je isto tako uzeo u obzir pismena savjetovanja s potrošačima, bolesnicima i zdravstvenim djelatnicima.
- CHMP je zaključio da u svjetlu dostupnih podataka za Levonelle 1500 µg i srodne lijekove trebaju biti dostupne informacije o učinku efavirena i ostalih induktora jetrenih enzima pri istodobnoj primjeni ili tijekom četiri tjedna nakon prestanka liječenja svim induktorima enzima.

Konkretno, kako bi se upravljalo učinkom ove interakcije, izmjene u uputi o lijeku uključuju preporuku za prilagodbu dvostruke doze lijeka Levonelle 1500 µg te srodnih lijekova u slučaju kada intrauterini uložak na bazi bakra nije primjeren ili dostupan.

U svjetlu navedenoga Odbor smatra da omjer koristi i rizika lijeka Levonelle 1500 µg i srodnih lijekova ostaje povoljan pod uvjetom da se provedu dogovorene izmjene u informacijama o lijeku.

Odbor je, slijedom toga, preporučio izmjene uvjeta za odobrenje za stavljanje lijeka Levonelle 1500 µg i srodnih lijekova u promet.