

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

Em 17 de setembro de 2014, a Gedeon Richter Plc apresentou um pedido para Levonelle e nomes associados através de uma alteração de tipo II por procedimento de reconhecimento mútuo (PRM) (UK/H/0803/001/II/022), com o Reino Unido a atuar na qualidade de Estado-Membro de referência (EMR). Os Estados-Membros envolvidos (EME) eram: Alemanha, Áustria, Bélgica, Espanha, França, Grécia, Irlanda, Islândia, Itália, Lituânia, Luxemburgo, Noruega, Países Baixos, Polónia, Portugal, República Checa e Suécia.

A alteração pedida consistia em adicionar o efavirenz à lista de medicamentos que interagem com o levonorgestrel (LNG) no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e no Folheto Informativo (FI) de Levonelle 1500 microgramas (mcg) comprimidos.

A alteração de tipo II teve início em 17 de setembro de 2014. Todos os Estados-Membros corroboraram a existência de uma interação clinicamente relevante; contudo, alguns permaneciam inseguros quanto ao aconselhamento sobre como gerir a interação. Por conseguinte, em 17 de junho de 2015, o Reino Unido remeteu o procedimento para o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano (CMDh), nos termos do artigo 13.º, n.º 1, primeiro parágrafo, do Regulamento (CE) n.º 1234/2008. O procedimento de 60 dias do CMDh foi iniciado em 3 de agosto de 2015. O dia 60 do procedimento do CMDh foi o dia 1 de outubro de 2015, tendo sido alcançada uma posição final pela maioria dos Estados-Membros, à exceção da Itália (IT). Dado que não foi possível chegar a acordo, o procedimento foi remetido para o CHMP.

Em 1 de outubro de 2015, o Reino Unido (UK), na qualidade de EMR, iniciou uma consulta nos termos do artigo 13.º, n.º 2, do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão. Foi solicitado ao CHMP que desse o seu parecer sobre se uma dose dupla de 1500 mcg de LNG seria uma forma adequada de contraceção de emergência para mulheres que tomam concomitantemente indutores das enzimas hepáticas, após relações sexuais não protegidas ou falha de um método contraceptivo, em particular mulheres que não desejam ou não podem utilizar métodos não hormonais, como um dispositivo intrauterino à base de cobre (DIU de Cu).

O âmbito deste procedimento é limitado a Levonelle e nomes associados que estão autorizados na União Europeia (UE) como contraceptivos hormonais de emergência (CHE). Levonelle 1500 mcg e nomes associados consistem num único comprimido.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

O CHMP analisou todos os dados disponíveis de estudos clínicos, literatura publicada, experiência pós-comercialização, incluindo as respostas submetidas por escrito pelo titular da AIM, bem como os resultados de uma consulta escrita de pacientes, consumidores e profissionais de saúde de toda a UE. Apresenta-se em seguida um resumo relevante das conclusões.

(i) Redução dos níveis plasmáticos com efavirenz e outros indutores enzimáticos

O estudo de Carten et al. (2012)¹ utilizou um desenho cruzado, uma dose clinicamente relevante de efavirenz e o tamanho foi razoável para um estudo de interação fármaco-fármaco. Apesar de algumas variabilidades globais, os dados mostram uma redução consistente e acentuada para cerca de metade dos níveis plasmáticos de LNG durante a administração concomitante de efavirenz, com diminuições da AUC₀₋₁₂ de LNG superiores a 40 % observadas em 90 % das mulheres. Além disso, os níveis

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

plasmáticos de LNG foram inferiores numa magnitude semelhante quando o LNG foi administrado através de implantes contraceptivos em utilizadoras de efavirenz, em comparação com mulheres VIH-positivas que ainda não necessitavam de terapia antirretroviral. Conjuntamente, isto sugere que a magnitude do efeito do efavirenz foi adequadamente estimada¹.

Foi questionada a relevância das doses divididas utilizadas no estudo¹ para a dose única de LNG atualmente aprovada. Dados limitados com uma dose de 6 mg de LNG revelam uma $C_{máx}$ maior do que a verificada com 1,5 mg, o que sugere que não ocorre saturação da captação de LNG para a dose padrão de CHE. Por outro lado, verificou-se que a AUC, a principal medida de exposição, era geralmente² proporcional à dose. Por fim, o regime posológico utilizado¹ foi a posologia anteriormente aprovada para Levonelle, que foi alterada para uma única dose de 1500 mcg após demonstração que a $AUC_{0-\infty}$ resultava numa exposição idêntica e que não existiam diferenças entre a eficácia ou segurança de 2 x comprimidos de 750 mcg de LNG (intervalo de 12 horas) e um comprimido de 1500 mcg de LNG administrado numa única dose.

Por conseguinte, o CHMP é da opinião que os resultados do estudo supracitado¹ devem aplicar-se igualmente à CHE com LNG quando é tomada numa única dose de 1500 mcg.

Não estão disponíveis dados específicos para as interações de outros indutores enzimáticos com doses de CHE de LNG. No entanto, estudos após tratamento de 14 dias com hipericão verificaram reduções semelhantes superiores a 50 % da AUC para o midazolam ou o alprazolam utilizados como sondas da atividade da CYP 3A4. Além disso, verificaram-se reduções da exposição ao componente LNG de contraceptivos hormonais combinados com vários indutores enzimáticos: a AUC de LNG foi reduzida em 36 a 47 % com oxcarbazepina; 40 a 46 % com carbamazepina; 42 % com fenitoína; 37 % com eslicarbazepina; e 40 % com perampnel.

(ii) Significado clínico dos níveis plasmáticos reduzidos de LNG

O CHMP reconheceu que os dados clínicos respeitantes à falta de eficácia dos contraceptivos que contêm LNG com o uso concomitante de indutores da enzima CYP 3A4 são limitados para avaliar o significado clínico dos níveis plasmáticos reduzidos de LNG durante a CHE.

Os dados sobre se níveis mais baixos de LNG podem ser eficazes para a CHE são também limitados. Um pequeno estudo (n=58 mulheres utilizando um desenho cruzado) verificou uma eficácia comparável de 750 e 1500 mcg de LNG utilizando a interrupção da ovulação como um parâmetro de avaliação final³ quando o LNG foi tomado na fase folicular, ou seja, antes da ovulação.

Dois estudos de grupos paralelos examinaram a eficácia contraceptiva com doses mais baixas de LNG: um estudo com 361 mulheres observou taxas brutas de gravidez semelhantes quando os comprimidos de LNG foram tomados 8 horas após uma relação sexual não protegida (RSNP), utilizando duas formulações de comprimidos de 750 mcg de LNG que não eram bioequivalentes. Um segundo estudo examinou a eficácia contraceptiva de doses de LNG até 400 mcg, tomadas 3 horas após uma RSNP por 4631 mulheres no total. A exposição a 400 mcg de LNG representou o maior grupo, com 2801 pacientes estudadas, 71% durante mais de 6 meses e 48 % durante mais de 12 meses. Houve 75 gravidezes no grupo tratado com 400 mcg de LNG, o que corresponde a uma taxa de falha de 3,52 % e a uma taxa de falha do método de 1,69%. A dose atualmente aprovada de 1500 mcg não foi incluída em nenhum dos estudos de eficácia contraceptiva, pelo que a comparação direta da eficácia não é possível. Em particular, ambos os estudos de eficácia contraceptiva aqui mencionados exigiam ou

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

permitiam o uso repetido de LNG durante o ciclo e estes estudos examinaram a eficácia contraceptiva quando o LNG foi utilizado num período de 3 ou 8 horas após uma RSNP e não quando utilizado de acordo com o regime corrente, ou seja, num período de 72 horas após uma RSNP. Isto é importante pois a eficácia contraceptiva da CHE com LNG diminui com o tempo após a RSNP: de 95 % num prazo de 24 horas para 58 % se iniciada entre 48 e 72 horas. Atualmente, desconhece-se a dose minimamente eficaz da CHE com LNG.

Além disso, quando se consideram outras formas de contraceção que contêm LNG, surge um padrão consistente de controlo contraceptivo reduzido, em termos de hemorragia de disrupção (*spotting*) ou ovulação, ou de gravidezes registadas com níveis plasmáticos reduzidos de LNG durante o uso concomitante de indutores enzimáticos. Em particular, verificaram-se 3 gravidezes não pretendidas entre as utilizadoras de efavirenz num estudo de 48 semanas com implantes de LNG e o titular da AIM tem 6 notificações pós-comercialização, registadas na sua base de dados, de falha contraceptiva com hipericão, outro indutor enzimático.

Apesar de existirem poucas notificações de reações adversas medicamentosas (RAM) de falha contraceptiva durante o uso concomitante de indutores enzimáticos com CHE com LNG e nenhuma especificamente com efavirenz, isto está provavelmente associado à significativa subnotificação de falta de eficácia em geral quando se consideram as taxas de falha contraceptiva esperadas e o uso disseminado de CHE com LNG. Os motivos para a subnotificação não são conhecidos, mas podem ser devidos a uma expectativa de menor eficácia em comparação com outros contraceptivos.

Considera-se que, para formas de contraceção com LNG que não a de emergência, a eficácia diminuída resultante dos níveis plasmáticos reduzidos conduz a um risco aumentado de gravidez. Isto é reconhecido nas orientações clínicas e na informação do medicamento de contraceptivos hormonais, que recomendam o uso de contraceção adicional ou alternativa.

O CHMP concordou que os níveis de exposição plasmática do LNG variam entre as mulheres, mas os dados dos estudos com contraceptivos hormonais combinados indicaram que os níveis plasmáticos de LNG são consistentemente reduzidos pelo uso concomitante de indutores das enzimas hepáticas, principalmente indutores das enzimas CYP 3A4. O estudo recente com contraceção de emergência que continha LNG¹ mostrou que a administração concomitante de efavirenz reduz os níveis plasmáticos de LNG (AUC) em cerca de 50 %. A dose minimamente eficaz de LNG para a contraceção de emergência não foi estabelecida, mas é importante preservar margens de eficácia para a contraceção em utilizadoras de indutores enzimáticos.

(iii) Opções de gestão – Aumento da dose/tratamento alternativo

Atualmente, o RCM e o FI de Levonelle 1500 mcg e nomes associados indicam um conjunto de indutores enzimáticos que podem afetar a eficácia contraceptiva, mas não fornecem nenhuma informação sobre a magnitude do efeito ou recomendações para o tratamento adequado da interação, à exceção de a mulher informar o seu médico. As clínicas especializadas não têm necessariamente conhecimento da importância das interações e as mulheres baseiam-se no aconselhamento clínico de especialistas. Por conseguinte, o CHMP recomendou que é necessário um aconselhamento claro sobre a gestão destas interações nos RCM para todos os potenciais fornecedores de CHE.

Os RCM dos medicamentos contraceptivos regulares que contêm LNG aconselham a utilização de métodos contraceptivos adicionais ou alternativos, dependendo da duração do uso do indutor enzimático.

É aceite que uma mulher que se encontra a utilizar um indutor enzimático deverá, idealmente, utilizar um método que não seja afetado pela interação; de facto, é improvável que essas mulheres necessitem de CHE. No entanto, isso poderá não ser realista em todas as situações. Atualmente, estão disponíveis duas outras formas de contraceção de emergência: acetato de ulipristal e DIU de Cu. A

informação do medicamento do acetato de ulipristal aconselha a evitar o uso concomitante com indutores enzimáticos devido ao aumento do metabolismo. A colocação de um DIU de Cu é um procedimento especializado e essa opção poderá não estar disponível ou poderá não ser adequada ou aceitável para todas as mulheres. Além disso, para ter acesso a este método, uma mulher necessita primeiro de ter conhecimento dos riscos associados aos medicamentos que interagem com o LNG. Por conseguinte, o CHMP concluiu que existe a necessidade de aconselhamento claro e atempado relativo às interações clinicamente relevantes.

Parte desse aconselhamento às mulheres é para um ajuste da dose para compensar os níveis plasmáticos reduzidos de LNG quando se utiliza o EFV e os outros medicamentos indutores enzimáticos. A partir dos dados disponíveis, foi proposta a utilização de uma dose dupla de CHE com LNG durante o tratamento com qualquer indutor enzimático indicado no RCM deste medicamento e até 4 semanas após o seu término. Com base nisto, é recomendada uma dose dupla de CHE com LNG para as utilizadoras de EFV e de todos os outros indutores enzimáticos. Os DIU de Cu podem ser utilizados até 5 dias após uma RSNP, mas não serão uma opção para todas as mulheres por motivos médicos (por exemplo, após uma expulsão ou perfuração recente, infeções vaginais recorrentes e risco aumentado de hemorragias indesejável para mulheres com VIH), devido a questões de acesso (falta de disponibilidade de profissionais de saúde devidamente qualificados) ou devido a escolha pessoal (p. ex., para mulheres que não se encontram em relações de longo prazo na altura da RSNP). Por fim, a decisão sobre se um DIU de Cu é adequado ou não para uma dada mulher deve ser uma decisão clínica que considere as suas circunstâncias individuais.

O CHMP considerou a possibilidade de uma dose dupla poder não ser adequada para compensar integralmente os efeitos de indutores enzimáticos potentes. Embora essa possibilidade exista efetivamente, uma dose dupla resultará, ainda assim, em maiores níveis plasmáticos de LNG do que a posologia atual, reduzindo o risco de falha contracetiva. É interessante referir que uma publicação recente de um pequeno estudo de FC⁴ em mulheres obesas vs. mulheres com IMC normal verificou que a $C_{m\acute{a}x}$ e a $AUC_{(0-2,5h)}$ de LNG total foram duplicadas quando se utilizou uma dose dupla de CHE com LNG (3000 mcg de LNG). Embora não esteja relacionado com os indutores enzimáticos, este estudo sugere que a linearidade da $C_{m\acute{a}x}$ é mantida até 3 mg de LNG.

Por outro lado, uma dose dupla poderá compensar excessivamente os efeitos de indutores enzimáticos menos potentes. Contudo, neste caso, a exposição ao LNG seria inferior à de uma mulher que esteja a tomar uma dose dupla (ou seja, 3 mg de LNG) sem utilização concomitante de um indutor enzimático. Dados não clínicos, um estudo prospetivo de coorte que investigou os resultados da gravidez humana após falha da CHE com LNG e os dados de notificações pós-comercialização de sobredosagem sugerem todos que a sobredosagem (numa base pontual ou ocasional) não origina reações adversas graves e não foram levantadas novas preocupações de segurança. Assim, também parecem improváveis as preocupações de segurança relacionadas com a compensação excessiva de indutores enzimáticos menos potentes.

Em conclusão, o CHMP concordou que, embora o uso de um DIU de Cu possa ser a opção preferida de contraceção de emergência para uso com todos os indutores enzimáticos, a recomendação de uma dose dupla de CHE com LNG representa uma opção de gestão pragmática, sem problemas de segurança conhecidos significativos, para reduzir o risco de falha contracetiva para mulheres que não podem ou não querem utilizar um DIU de Cu. As alterações propostas ao texto do RCM e do FI resolvem adequadamente todas as preocupações.

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) Comunicação aos profissionais de saúde e às pacientes sobre a duplicação da dose para gestão da CHE

Foram levantadas preocupações pelo CHMP relativas ao potencial de erros de medicação relacionados com a dispensa não sujeita a receita médica (ou seja, as pacientes visadas não utilizam a dose dupla por desconhecimento). Há uma necessidade de instruir os profissionais de saúde e as pacientes sobre as preocupações relativas às interações e as recomendações relacionadas. Considerou-se que não é necessária formação específica para os profissionais de saúde e, em vez disso, deverá ser enviada uma comunicação aos profissionais de saúde para realçar a alteração no aconselhamento relativo à prescrição. A este respeito, o CHMP recomendou que as autoridades nacionais competentes (ANC) devem delinear as alterações do RCM e os motivos para a alteração através dos seus meios normais de comunicação com os profissionais de saúde.

Além disso, o CHMP considerou que as instruções de uma dose alterada para as utilizadoras de indutores enzimáticos devem fazer parte do Folheto Informativo e devem também ser realçadas na rotulagem da embalagem externa do medicamento, pois a informação deverá estar disponível antes ou durante a aquisição dos medicamentos para que seja adquirido o número adequado de embalagens. A esse respeito, o CHMP recomendou que, para melhorar o fornecimento da informação, o efeito dos indutores enzimáticos deve ser incluído diretamente após as instruções posológicas habituais na mesma face da embalagem.

Desta forma, o CHMP quis garantir que as instruções sobre as dosagens são tão claras quanto possível na rotulagem da embalagem externa e no Folheto Informativo, para manter a dispensa não sujeita a receita médica sem aumentar o risco de erros de medicação. Para avaliar a eficácia e a legibilidade deste aconselhamento na informação do medicamento, foi efetuada uma consulta de grupos de pacientes e consumidores e profissionais de saúde relevantes, com respostas de toda a UE. Esta consulta mostrou que a maioria das potenciais utilizadoras conseguia identificar corretamente, a partir da informação fornecida, quando seria adequado utilizar uma dose simples e quando seria adequado utilizar uma dose dupla, devido ao uso concomitante ou recente de medicamentos com potencial de interação, ou procuraria aconselhamento de um profissional de saúde. As respostas também realçaram um baixo nível de conhecimento das interações com a CHE com LNG, sublinhando a necessidade de comunicações nacionais proativas sobre o resultado da presente revisão. Por esse motivo, o CHMP discutiu os principais elementos da comunicação aos profissionais de saúde e às pacientes para facilitar a comunicação a nível nacional.

Além disso, dado que as conclusões científicas desta avaliação também se aplicam aos medicamentos que contêm 750 mcg de LNG indicados na contração de emergência, os titulares da AIM devem tomar nota desta recomendação e aplicar as conclusões científicas a estes medicamentos em conformidade.

Na medida em que outros medicamentos contendo 750 mcg e 1500 mcg de LNG indicados na contração de emergência não estão incluídos nesta avaliação mas estão atualmente autorizados na UE, ou sujeitos a futuros procedimentos de autorização pelos Estados-Membros, o CHMP recomenda que os Estados-Membros envolvidos tomem em devida consideração estas conclusões científicas.

Globalmente, o Comité concluiu que a relação risco-benefício de Levonelle 1500 mcg e medicamentos associados permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 13.º, n.º 2, do Regulamento n.º 1234/2008.

- O Comité analisou todos os dados disponíveis de estudos clínicos, literatura publicada, experiência pós-comercialização, incluindo as respostas submetidas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM), em suporte da eficácia e da segurança de Levonelle 1500 mcg e nomes associados relacionadas com a interação com efavirenz. Além disso, o Comité discutiu dados respeitantes a outros indutores das enzimas hepáticas, incluindo barbitúricos e outros medicamentos para tratar a epilepsia, medicamentos utilizados para tratar a tuberculose, como a rifampicina, e medicamentos à base de plantas que contêm hipericão.
- O Comité também teve em consideração consultas escritas de consumidores, pacientes e profissionais de saúde antes de recomendar as alterações acordadas à informação do medicamento.
- O CHMP concluiu que, face aos dados disponíveis para Levonelle 1500 mcg e nomes associados, deve ser disponibilizada informação sobre o efeito de efavirenz e outros indutores das enzimas hepáticas quando tomados concomitantemente ou relativamente às 4 semanas após a cessação do tratamento com todos os indutores enzimáticos. Em particular, para gerir o efeito desta interação, as alterações da informação do medicamento incluem a recomendação de ajuste para uma dose dupla de Levonelle 1500 mcg e nomes associados quando um DIU de Cu não é adequado ou não está disponível.

Tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação risco-benefício de Levonelle 1500 mcg e nomes associados permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de Levonelle 1500 mcg e nomes associados.