

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Dňa 17. septembra 2014 spoločnosť Gedeon Richter Plc predložila pre liek Levonelle a súvisiace názvy žiadosť o zmenu typu II prostredníctvom postupu vzájomného uznávania (UK/H/0803/001/II/022), pričom referenčným členským štátom bolo Spojené kráľovstvo. Medzi dotknuté členské štáty patrili: Belgicko, Česká republika, Holandsko, Francúzsko, Grécko, Írsko, Island, Litva, Luxembursko, Nemecko, Nórsko, Poľsko, Portugalsko, Rakúsko, Španielsko, Švédsko a Taliansko.

Zmena sa týkala pridania efavirenu do zoznamu liekov vytvárajúcich interakcie s levonorgestrelom (LNG) v súhrne charakteristických vlastností lieku a v písomnej informácii pre používateľa pre Levonelle 1 500 mikrogramové (μg) tablety.

Postup v súvislosti so zmenou typu II sa začal 17. septembra 2014. Všetky členské štáty podporili existenciu klinicky významnej interakcie, niektoré si však neboli isté, pokiaľ ide o odporúčanie, ako riadiť túto interakciu. Spojené kráľovstvo preto 17. júna 2015 predložilo tento postup Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh) podľa článku 13 ods. 1 prvého pododseku nariadenia (ES) č. 1234/2008. Šesťdesiatdňový postup koordinačnej skupiny CMDh sa začal 3. augusta 2015. Šesťdesiatym dňom postupu koordinačnej skupiny CMDh bol 1. október 2015, keď väčšina členských štátov okrem Talianska dospela k záverečnému stanovisku. Keďže sa nepodarilo dosiahnuť zhodu, postup bol predložený výboru CHMP.

Spojené kráľovstvo ako referenčný členský štát iniciovalo 1. októbra 2015 postúpenie veci podľa článku 13 ods. 2 nariadenia Komisie (ES) č. 1234/2008. Výbor CHMP bol požiadaný, aby vydal stanovisko, či dvojitá dávka LNG 1 500 μg bude vhodnou formou núdzovej antikoncepcie pre pacientky užívajúce súbežné indukory pečňových enzýmov po nechránenom pohlavnom styku alebo po zlyhaní antikoncepcnej metódy, konkrétne u žien, ktoré nie sú ochotné alebo schopné používať nehormonálne metódy, ako je vnútromaternicové teliesko na báze medi (Cu-IUD).

Tento postup sa týka len lieku Levonelle a súvisiace názvy, ktorý je povolený v Európskej únii (EÚ) ako núdzová hormonálna antikoncepcia (EHC). Liek Levonelle 1 500 μg a súvisiace názvy pozostáva z jednej tablety.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Výbor CHMP preskúmal všetky dostupné údaje z klinických štúdií, publikovanej literatúry, zo skúseností po uvedení na trh vrátane odpovedí, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil písomne, ako aj výsledky písomnej konzultácie s pacientkami a spotrebiteľmi a so zdravotníckymi pracovníkmi v celej EÚ. Ďalej je uvedený príslušný súhrn záverov.

(i) Zníženie plazmatických hladín pri použití efavirenu a iných induktorov enzýmov

V štúdiu Cartena et al. (2012)¹, v ktorej bol použitý skrížený rozvrh, klinicky významná dávka efavirenu a veľkosť boli odôvodnené pre štúdiu skúmajúcu liekové interakcie (DDI). Údaje sú napriek určitej celkovej variabilite konzistentné, pričom sa počas súbežného podávania efavirenu pozorovalo výrazné zníženie plazmatických hladín LNG asi o polovicu a zníženie hodnoty AUC_{0-12} LNG o > 40 % v prípade 90 % žien. Okrem toho plazmatické hladiny LNG boli nižšie v podobnom rozsahu, ak sa LNG podával ako antikoncepcný implantát u používateľiek efavirenu v porovnaní s HIV-pozitívnymi ženami, ktoré ešte nepotrebovali antiretrovírusovú liečbu. Z toho celkovo vyplýva, že rozsah účinku efavirenu bol spoľahlivo odhadnutý¹.

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.

Zvýšil sa význam rozdeleného dávkovania použitého v štúdiu¹ pre LNG ako jednu dávku, ktorý je v súčasnosti povolený. Z obmedzených údajov o 6 mg dávke LNG vyplýva vyššia hodnota C_{max} ako v prípade dávky 1,5 mg, čo naznačuje, že saturácia príjmu LNG sa nevyskytuje pri štandardnej dávke EHC. Okrem toho sa zistilo, že AUC, hlavné meradlo vystavenia, je zvyčajne² úmerná dávke. Použitý dávkovací režim¹ predstavoval dávkovanie pre liek Levonelle schválené v minulosti, ktoré bolo zmenené na jednu 1 500 µg dávku, ak sa preukázalo, že AUC_{0-∞} vedie k rovnakému vystaveniu a že medzi účinnosťou alebo bezpečnosťou LNG 2 x 750 µg tablety (v 12-hodinovom intervale) a LNG 1 500 µg tablety podanými ako jedna dávka nie sú nijaké rozdiely.

Výbor CHMP preto dospel k názoru, že zistenia z uvedenej štúdie¹ sa majú aplikovať aj na EHC obsahujúcu LNG, ak sa užíva ako jedna 1 500 µg dávka.

V súčasnosti nie sú k dispozícii konkrétne údaje o interakciách iných induktorov enzýmov s dávkami EHC obsahujúcej LNG. V štúdiách nasledujúcich po 14 dňoch liečby ľubovníkom bodkovaným sa však zistilo podobné > 50 % zníženie hodnoty AUC pre midazolam alebo alprazolam, ktoré boli použité na otestovanie aktivity CYP 3A4. Zaznamenalo sa tiež zníženie vystavenia zložke LNG v kombinovanej hormonálnej antikoncepcii pomocou niektorých induktorov enzýmov: Hodnota AUC pre LNG sa znížila o 36 – 47 % pri použití oxkarbazepínu; o 40 – 46 % pri použití karbamazepínu; o 42 % pri použití fenytoínu; o 37 % pri použití eslikarbazepínu; a o 40 % pri použití perampanelu.

(ii) Klinický význam znížených plazmatických hladín LNG

Výbor CHMP uznal, že klinické údaje o nedostatočnej účinnosti antikoncepcie obsahujúcej LNG pri súbežnom použití induktorov enzýmu CYP 3A4, podľa ktorých sa posudzuje klinická významnosť znížených plazmatických hladín LNG počas EHC, sú obmedzené.

Obmedzené sú tiež údaje o tom, či môžu byť pri EHC účinné nižšie hladiny LNG. V jednej malej štúdiu (n = 58 žien používajúcich skrížený rozvrh) sa zistila porovnateľná účinnosť dávok 750 a 1 500 µg LNG na základe prerušenia ovulácie ako parametra³, ak sa LNG užíval vo folikulárnej fáze, t. j. pred ovuláciou.

V štúdiách s dvomi paralelnými skupinami sa skúmala účinnosť antikoncepcie s nižšími dávkami LNG: v jednej štúdiu, ktorej sa zúčastnilo 361 žien, sa pozorovali podobné hrubé miery gravidity, ak boli tablety LNG podané osem hodín po nechránenom pohlavnom styku (UPSI), pričom boli použité dve formy 750 µg tabliet LNG, ktoré neboli biologicky rovnocenné. V druhej štúdiu sa skúmala účinnosť antikoncepcie obsahujúcej LNG v dávkach až do 400 µg podanej tri hodiny po UPSI celkovo u 4 631 žien. Vystavenie dávke 400 µg LNG predstavovalo najväčšiu skupinu pozostávajúcu z 2 801 skúmaných pacientok, pričom 71 % pacientok užívalo liek dlhšie ako 6 mesiacov a 48 % pacientok užívalo liek dlhšie ako 12 mesiacov. V skupine liečenej liekom LNG v dávke 400 µg sa vyskytlo 75 gravidít, čo viedlo k miere zlyhania 3,52 % a k miere zlyhania metódy 1,69 %. Dávka 1 500 µg, ktorá je v súčasnosti schválená, nebola použitá v žiadnej zo štúdií skúmajúcich účinnosť antikoncepcie, a preto nie je možné priame porovnanie účinnosti. V obidvoch štúdiách skúmajúcich účinnosť antikoncepcie, ktoré tu boli uvedené, sa vyžadovalo alebo umožnilo opakované použitie LNG počas cyklu a v týchto štúdiách sa skúmala účinnosť antikoncepcie, ak bol LNG použitý do troch alebo ôsmich hodín po UPSI a nie podľa súčasného režimu, teda do 72 hodín po UPSI. To je dôležité, keďže účinnosť antikoncepcie EHC obsahujúcej LNG sa znižuje s časom po UPSI: z 95 % pri podaní do 24 hodín na 58 %

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.

pri podaní po 48 – 72 hodinách. Minimálna účinná dávka EHC obsahujúcej LNG nie je v súčasnosti známa.

Keď sa posudzujú iné formy antikoncepcie obsahujúcej LNG, pozoruje sa konzistentný vzorec zníženej kontroly pomocou antikoncepcie, buď pokiaľ ide o zmenu v krvácaní alebo ovulácii, alebo gravidity zaznamenané pri zníženej plazmatickej hladine LNG počas súbežného použitia induktorov enzýmov. V 48-týždňovej štúdií, v ktorej boli použité implantáty LNG, sa u používateľiek efavirenu vyskytli tri neplánované gravidity a držiteľ povolenia na uvedenie na trh má vo svojej databáze šesť prípadov zlyhania antikoncepcie po uvedení lieku na trh pri použití ľubovníka bodkovaného, iného induktora enzýmov.

Aj keď bolo hlásených len niekoľko prípadov zlyhania antikoncepcie ako nežiaducej reakcie na liek počas súbežného použitia induktorov enzýmov s EHC obsahujúcou LNG, pričom nebola hlásená nijaká nežiaduca reakcia konkrétne pri použití efavirenu, pravdepodobne to súvisí s nedostatočným podávaním hlásení o celkovej strate účinnosti, keď sa berú do úvahy očakávané miery zlyhania antikoncepcie a rozšírené používanie EHC obsahujúcej LNG. Dôvody nedostatočného podávania hlásení nie sú známe, ale môže to byť spôsobené očakávaním nižšej účinnosti v porovnaní s inou antikoncepciou.

Pokiaľ ide o iné formy antikoncepcie, ako je núdzová antikoncepcia obsahujúca LNG, predpokladá sa, že znížená účinnosť vyplývajúca zo znížených plazmatických hladín povedie k zvýšenému riziku gravidity. Táto skutočnosť sa uvádza v klinickom usmernení a v informáciách o lieku pre hormonálnu antikoncepciu, kde sa odporúča použitie ďalšej alebo alternatívnej antikoncepcie.

Výbor CHMP súhlasil s tým, že hladiny plazmatického vystavenia LNG u žien sú variabilné, ale z údajov zo štúdií skúmajúcich kombinovanú hormonálnu antikoncepciu vyplýva, že plazmatické hladiny LNG sú konzistentne nižšie pri súbežnom použití induktorov pečeneých enzýmov, najmä induktorov enzýmov CYP 3A4. V nedávnej štúdií skúmajúcej núdzovú antikoncepciu obsahujúcu LNG¹ sa preukázalo, že súbežné podanie efavirenu znižuje plazmatické hladiny LNG (AUC) asi o 50 %. Minimálna účinná dávka LNG pre núdzovú antikoncepciu nebola stanovená, ale je dôležité zachovať hranice účinnosti antikoncepcie u používateľiek induktorov enzýmov.

(iii) Možnosti riadenia – zvýšenie dávky/alternatívna liečba

V súhrne charakteristických vlastností lieku a v písomnej informácii pre používateľa pre liek Levonelle 1 500 µg a súvisiace názvy sa v súčasnosti uvádza niekoľko induktorov enzýmov, ktoré môžu ovplyvniť účinnosť antikoncepcie, ale neuvádzajú sa nijaké informácie o rozsahu účinku alebo odporúčania týkajúce sa vhodného riadenia interakcie okrem odporúčaní, ktoré môže žene poskytnúť jej lekár. Špecializované kliniky nemusia byť informované o význame interakcií a ženy sa spoliehajú na odporúčania špecializovanej kliniky. Výbor CHMP preto uviedol, že všetci potenciálni poskytovatelia EHC potrebujú jasné odporúčanie v súhrne charakteristických vlastností lieku týkajúce sa riadenia týchto interakcií.

V súhrnoch charakteristických vlastností lieku pre pravidelnú antikoncepciu obsahujúcu LNG sa odporúča použiť ďalšie alebo alternatívne metódy antikoncepcie v závislosti od dĺžky používania induktora enzýmov.

Akceptuje sa, že žena, ktorá používa induktor enzýmov, by v ideálnom prípade mala používať metódu, ktorá nie je ovplyvnená touto interakciou; takéto ženy by však EHC nepotrebovali. To však nemusí byť realistické v každej situácii. Nedávno boli sprístupnené ďalšie dve formy núdzovej antikoncepcie, ulipristal acetát a vnútromaternicové teliesko Cu-IUD. V informáciách o lieku pre ulipristal acetát sa odporúča vyhýbať sa súbežnému použitiu s induktormi enzýmov vzhľadom na zvýšený metabolizmus. Vloženie Cu-IUD je odborný postup a táto možnosť nemusí byť dostupná, vhodná alebo prijateľná pre všetky ženy. Okrem toho, aby žena mala prístup k tejto možnosti, musí byť v prvom rade informovaná

o rizikách súvisiacich s liekmi vytvárajúcimi interakcie s LNG. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že je potrebné včasné a jasné odporúčanie týkajúce sa klinicky významných interakcií.

Súčasťou tohto odporúčania pre ženy je úprava dávky na neutralizovanie znížených plazmatických hladín LNG, ak sa používa EFV a iné lieky indukujúce enzýmy. Na základe dostupných údajov bolo navrhnuté použitie dvojitej dávky EHC obsahujúcej LNG počas liečby a štyri týždne po ukončení liečby induktormi enzýmov, ktoré sú v súčasnosti uvedené v súhrne charakteristických vlastností tohto lieku. Na tomto základe sa odporúča dvojitá dávka EHC obsahujúcej LNG pre používateľky EFV a všetkých iných induktorov enzýmov. Cu-IUD sa môžu použiť až do piatich dní po UPSI, ale z lekárskeho dôvodu to nemusí byť vhodné pre všetky ženy (napr. po nedávnom vypudení alebo perforácii, pri rekurentných vaginálnych infekciách a zvýšenom riziku krvácania je nežiaduca pre pacientky s HIV infekciou) z dôvodu problémov s prístupom (nedostatočná dostupnosť príslušne kvalifikovaných zdravotníckych pracovníkov) alebo z dôvodu osobnej voľby (napr. v prípade žien, ktoré nemali v čase UPSI dlhodobý vzťah). Rozhodnutie, či Cu-IUD je alebo nie je vhodné pre ženu, sa má vykonať na základe klinického úsudku, ktorý zohľadňuje individuálne okolnosti ženy.

Výbor CHMP vzal na vedomie možnosť, že dvojitá dávka nemusí byť dostatočná na úplné vykompenzovanie účinkov silných induktorov enzýmov. Hoci existuje takáto možnosť, dvojitá dávka bude viesť k vyšším plazmatickým hladinám LNG ako pri súčasnom dávkovaní, čím sa zníži riziko zlyhania antikoncepcie. Je zaujímavé, že v nedávno uverejnenej malej farmakokinetickej štúdií⁴, ktorej sa zúčastnili obežné ženy aj ženy s normálnym indexom BMI, sa zistilo, že hodnoty C_{max} a $AUC_{(0-2,5\ h)}$ celkového LNG boli dvojnásobné, ak sa použila dvojnásobná dávka EHC obsahujúcej LNG (3 000 µg LNG). Aj keď sa táto štúdia netýkala induktorov enzýmov, vyplýva z nej, že linearita C_{max} sa udržiava až do dávky 3 mg LNG.

Dvojitá dávka však môže nadmerne kompenzovať účinky menej silných induktorov enzýmov. V tomto prípade by však bolo vystavenie LNG menšie ako v prípade ženy užívajúcej dvojitú dávku (t. j. 3 mg LNG), hoci neužíva súbežný induktor enzýmov. Z neklinických údajov, prospektívnej kohortovej štúdie skúmajúcej výsledky ľudskej gravidity po zlyhaní EHC a údajov z hlásení predávkovania po uvedení lieku na trh vyplýva, že predávkovanie (jednorazové alebo príležitostné) nespôsobuje závažné nežiaduce reakcie a neboli vznesené nijaké nové výhrady týkajúce sa bezpečnosti. Výhrady týkajúce sa bezpečnosti spojené s nadmernou kompenzáciou menej silných induktorov enzýmov sa teda tiež zdajú nepravdepodobné.

V závere výbor CHMP súhlasil s tým, že hoci použitie Cu-IUD môže byť preferovanou možnosťou núdzovej antikoncepcie na použitie so všetkými induktormi enzýmov, odporúčanie dvojitej dávky EHC obsahujúcej LNG predstavuje pragmatickú možnosť manažmentu bez výrazných známych problémov týkajúcich sa bezpečnosti, aby sa znížilo riziko zlyhania antikoncepcie u žien, ktoré nie sú schopné alebo ochotné použiť Cu-IUD. Navrhnuté zmeny v texte súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa dostatočne riešia všetky výhrady.

(iv) Komunikácia zdravotníckeho pracovníka s pacientkami týkajúca sa dvojitého dávkovania na manažment EHC

Výbor CHMP vzniesol výhrady týkajúce sa potenciálnych chýb v medikácii v súvislosti s výdajom lieku bez lekárskeho predpisu (t. j. cieľové pacientky, ktoré neužívajú dvojitú dávku, lebo nie sú informované). Je potrebné informovať zdravotníckych pracovníkov a pacientky o výhradách týkajúcich sa interakcií a o súvisiacich odporúčaní. Usudzuje sa, že špecifické školenie zdravotníckych pracovníkov nie je potrebné a namiesto toho má byť vydaná priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC) na zdôraznenie zmeny v odporúčaní týkajúcej sa predpisovania lieku. V tomto

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.

zmysle výbor CHMP odporučil, aby príslušné vnútroštátne orgány (NCA) navrhli zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku a dôvody zmeny prostredníctvom normálnych spôsobov komunikácie so zdravotníckymi pracovníkmi.

Výbor CHMP okrem toho usúdil, že pokyny na zmenenú dávku pre používateľky induktorov enzýmov majú byť súčasťou písomnej informácie pre používateľa a majú byť zdôraznené aj na označení vonkajšieho obalu lieku, keďže tieto informácie majú byť dostupné pred nákupom alebo počas nákupu liekov na získanie príslušného počtu balení. V tomto zmysle výbor CHMP odporučil, že pre lepšiu zrozumiteľnosť má byť účinok induktorov enzýmov uvedený priamo za pokynmi na zvyčajné dávkovanie na rovnakej strane obalu.

Takto chcel výbor CHMP zabezpečiť, aby pokyny na dávkovanie boli čo najzrozumiteľnejšie uvedené na označení vonkajšieho obalu a v písomnej informácii pre používateľa, aby sa liek mohol naďalej vydávať bez lekárskeho predpisu bez zvýšenia rizika chýb v medikácii. Na posúdenie účinnosti a zrozumiteľnosti tohto odporúčania v informáciách o lieku sa uskutočnila konzultácia so skupinami pacientok a spotrebiteľov a s príslušnými zdravotníckymi pracovníkmi, pričom odpovede pochádzali z celej EÚ. Preukázalo sa, že väčšina potenciálnych používateľiek môže správne identifikovať na základe predložených informácií, kedy je vhodné použiť jednu dávku a kedy je vhodné použiť dvojité dávku vzhľadom na súbežné alebo nedávne použitie liekov vytvárajúcich interakcie, alebo kedy sa treba poradiť so zdravotníckym pracovníkom. V odpovediach sa okrem toho zdôraznila nízka úroveň informovanosti o interakciách s EHC obsahujúcou LNG, a preto je potrebná proaktívna komunikácia o výsledku predloženého preskúmania na vnútroštátnej úrovni. Výbor CHMP z tohto dôvodu diskutoval o hlavných prvkoch komunikácie zdravotníckych pracovníkov s pacientkami, aby sa uľahčila komunikácia na vnútroštátnej úrovni.

Keďže vedecké závery tohto posúdenia sa vzťahujú aj na lieky obsahujúce LNG 750 µg indikované na núdzovú antikoncepciu, držiteľia povolenia na uvedenie na trh majú vziať na vedomie toto odporúčanie a majú aplikovať vedecké závery na tieto lieky.

Pokiaľ ide o rozsah, v akom sú ďalšie lieky obsahujúce LNG 750 µg a 1 500 µg indikované na núdzovú antikoncepciu, ktoré nie sú zahrnuté do tohto hodnotenia, ale v súčasnosti sú v EÚ povolené alebo podliehajú ďalším schvaľovacím postupom v členských štátoch, výbor CHMP odporúča, aby dotknuté členské štáty náležite zohľadnili tieto vedecké závery.

Výbor dospel k celkovému záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Levonelle 1 500 µg a súvisiace názvy ostáva priaznivý a podlieha schváleným zmenám v informáciách o lieku.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Keďže

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 13 ods. 2 nariadenia č. 1234/2008,
- výbor preskúmal všetky dostupné údaje z klinických štúdií, uverejnenej literatúry, skúsenosti po uvedení lieku na trh vrátane odpovedí, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu účinnosti a bezpečnosti lieku Levonelle 1 500 µg a súvisiace názvy v súvislosti s interakciou s efavirenzom. Výbor tiež diskutoval o údajoch týkajúcich sa iných induktorov pečňových enzýmov vrátane barbiturátov a ďalších liekov na liečbu epilepsie, liekov používaných na liečbu tuberkulózy, ako je rifampicín, a rastlinných liekov obsahujúcich ľubovník bodkovaný,
- výbor okrem toho vzal na vedomie písomné konzultácie so spotrebiteľmi, pacientkami a zdravotníckymi pracovníkmi pred odporúčaním schválených zmien v informáciách o lieku,

- výbor CHMP dospel k záveru, že vzhľadom na dostupné údaje pre liek Levonelle 1 500 µg a súvisiace názvy majú byť k dispozícii informácie o účinku efavirentu a iných induktorov pečňových enzýmov, ak sa užívajú súbežne alebo počas štyroch týždňov po ukončení liečby všetkými induktormi enzýmov. Pokiaľ ide o riadenie účinku tejto interakcie, zmeny v informáciách o lieku zahŕňajú odporúčanie na úpravu dvojitej dávky lieku Levonelle 1 500 µg a súvisiace názvy, ak Cu-IUD nie je vhodné alebo dostupné.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika lieku Levonelle 1 500 µg a súvisiace názvy ostáva priaznivý a podlieha schváleným zmenám v informáciách o lieku.

Výbor preto odporučil zmenu podmienok na vydanie povolení na uvedenie na trh pre liek Levonelle 1 500 µg a súvisiace názvy.