

II lisa

Euroopa Ravimiameti teaduslikud järeldused ja positiivse arvamuse alused seoses müügiloa tingimustega ning ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe muutmisega

Teaduslikud järeldused

Mifepristone Linepharma ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Mifepristone Linepharma heakskiidetud näidustus vastastikuse tunnustamise menetluse käigus on „areneva emakasisese raseduse katkestamine prostaglandiini analoogi järjestikuse kombinatsiooniga kuni amenorröa 63. päevani“. Heakskiidetud annustamismeetod on 200 mg mifepristooni ühekordse suukaudse annusena, millele 36–48 tunni pärast järgneb prostaglandiini analoogi gemeprostri 1 mg annuse manustamine tupe kaudu.

Mifepristone Linepharma 200 mg tablettide müügiloo taotlus on direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 3 kohane hübriidtaotlus, kusjuures võrdlusravim on Mifegyne 200 mg tablett. Mifepristone Linepharma annustamine ei ole samasugune nagu võrdlustootel Mifegyne. Võrreldes Mifegynega, mida võib manustada kas suures 600 mg annuses või väiksemas 200 mg annuses, on Mifepristone Linepharma jaoks heaks kiidetud ainult väiksem 200 mg annus. Ravimil on praegu müügiluba Rootsis, Taanis, Soomes, Islandil ja Norras.

Võrdlusravimi ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatakse mifepristooni annuses 600 mg, millele järgneb 36–48 tundi hiljem 400 µg misoprostooli suukaudne manustamine või 1 mg gemeprostri tupe kaudu manustamine raseduse katkestamiseks kuni amenorröa 49. päevani. Alternatiivselt oli heaks kiidetud 200 mg mifepristooni annus kasutamiseks üksikannusena juhul, kui sellele 36–48 tunni pärast järgneb prostaglandiini analoogi gemeprostri 1 mg annuse manustamine tupe kaudu. Selle alternatiivi põhjuseks oli fakt, et 200 mg mifepristooni kombinatsioon suukaudse misoprostooliga oli seotud raseduse jätkumise potentsiaalselt suurema riskiga, samas kui vaginaalselt manustatud 1 mg gemeprostri annus oli paljudes uuringutes näidanud tugevat prostaglandiini toimet kombinatsioonis ka väiksema mifepristooni annusega.

Korduvkasutuse menetluse käigus tõstatas Prantsusmaa küsimuse võimalikust raskest riskist rahvatervisele, sest C_{max} -i osas ei olnud näidatud bioekvivalentsust võrdlusravimiga. Järgnenud koordineerimisrühma esildismenetluse käigus ei saavutatud üksmeelt ja koordineerimisrühm suunas küsimuse artikli 29 lõike 4 kohase esildismenetluse kaudu inimravimite komiteele.

Artikli 10 lõike 3 rakendamise toetamiseks esitatud müügiloo hoidja kliiniline dokumentatsioon sisaldab kliinilisi andmeid ja toetavaid farmakokineetilisi andmeid kahest bioekvivalentsuse uuringust.

Müügiloo hoidja on esitanud Mifepristone Linepharmaga Mehhikos ja Austraalias tehtud 2 uuringu kliinilise efektiivsuse ja ohutuse andmed. Kliinilised uuringud tehti koostöös kahe organisatsiooniga, kes manustasid ravimit paljudele naistele.

- Organisatsioon Gynuity Health Projects tegi headele kliinilistele tavadele vastava uuringu Mehhikos 1000 naisel (avatud, mittevõrdlev, prospektiivne, mitmekeskuseline uuring, mille käigus 200 mg mifepristoonile järgnes 24–48 tundi hiljem bukaalne misoprostool annuses 800 µg raseduse katkestamiseks 63 päeva jooksul). Müügiloo hoidja esitas selle uuringu ülevaate ja kokkuvõtte. Edukuse määr oli 97,3%, mis on võrreldav kirjanduses avaldatud uuringutega. Ootamatuid raskeid juhtumeid seoses uuritava ravirežiimiga ei tekkinud.

- Teine organisatsioon (Marie Stopes International Australia) on välja töötanud algatamiseelse väljaõppeprogrammi Austraalias ravimiameti (Therapeutic Goods Administration, TGA) volitatud arstide programmi raames. Müügiloo hoidja on esitanud esialgse publikatsiooni 1343 naise kohta. See programm on käimas ja kokku on selles osalenud 12 830 naist ajavahemikul 1. september 2009 kuni 30. juuni 2011. Naistel oli õigus saada ravi 200 mg Mifepristone Linepharma annusega

suu kaudu, millele järgnes 800 µg misoprostooli, kui nende raseduse kestus oli kuni amenorröa 63. päeva. Kogu populatsioonis oli efektiivsuse määr (täielik raseduse katkemine kirurgiliste lisaprotseduuride vajaduseta) 96,7%. Programmi raames ravi saanud 12 830 naise jaoks olid meetodi efektiivsus ja ohutus samasugused, kui oli oodata kirjanduses avaldatud kliiniliste uuringute alusel. Nende uuringute tulemused näitavad väga kõrget edukuse määra ja ootamatute kõrvalnähtude puudumist. Fakt, et järelravis kasutati bukaalset misoprostooli ja mitte vaginaalset gemeproosti (nagu soovitati käesolevas taotluses), oleks (kui üldse) edukuse määra langetanud ja on seetõttu inimravimite komitee jaoks veenev.

Lisaks esitas müügiloo hoidja kahe bioekvivalentsuse uuringu toetavad farmakokineetilised andmed. Need uuringud tehti Mifegyne (müügiluba EMÜ-s) ja Mifeprexiga (müügiluba USA-s).

Bioekvivalentsust võrdlusravimiga (Mifegyne) näidati kõveraalse pindala (AUC) kohta, samas kui C_{max} oli veidi suurem tavapärasest lubatud vahemikust 80–125% (C_{max}-i suhtarv (90% usaldusvahemik) oli 114,4 (103,33–126,66)). Kahe kliinilise uuringu alusel ja arvestades, et Mifepristone Linepharmat manustatakse ainult üks kord ja üksikannusena, oli inimravimite komitee arvamusel, et suurem C_{max} ei mõjuta Mifepristone Linepharma ohutust või efektiivsust.

Lisaks märkis inimravimite komitee, et uuring Mifeprexiga näitab bioekvivalentsust nii kõveraalse pindala kui ka C_{max}-i osas.

Ülaltoodu alusel ja arvestades veidi suurenenud C_{max}-i, on inimravimite komitee arvamusel, et Mifepristone Linepharma annust üle 200 mg ei tohi manustada ja sellele peab olema ravimiteabes selgelt viidatud. Tuleb teha prospektiivne jälgimisuuring, mille eesmärgiks on hinnata Mifepristone Linepharma määramissoovitusi raseduse varase katkestamise jaoks.

Müügiloo hoidja nõustus inimravimite komitee soovitatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.2 ja pakendi infolehe lõigu 3 muudatustega.

Nagu müügiloo hoidja koordineerimisrühma esildismenetluse ajal välja pakkus, vaatas inimravimite komitee esildismenetluse käigus üle prospektiivse jälgimisuuringu protokoll, mille eesmärgiks oli hinnata Mifepristone Linepharma määramissoovitusi raseduse varaseks katkestamiseks. See protokoll oli välja töötatud ravimi ohutuse ja efektiivsuse edasiseks kinnitamiseks. Siiski väljendas inimravimite komitee kahtlusi mõnedes küsimustes seoses võimaliku riski hindamiseks vajalike uuringutega, kui mifepristooni kasutatakse kinnitamata näidustustel, võetakse suurem annus või kasutatakse muud prostaglandiini analoogi peale tupekaudse gemeproosti. Inimravimite komitee tõstatas samuti mõned muud spetsiifilised metodoloogilised küsimused, nagu arstide representatiivsus, valimi suurus ja uuringusse kaasamise kriteeriumid. Seetõttu on inimravimite komitee arvamusel, et müügiloo andmise tingimusena tuleb muudetud protokoll esitada riiklikele pädevatele asutustele lõplikuks nõustumiseks enne kliinilise uuringu algust.

Kokkuvõtte

Mifepristone Linepharma on esitatud kombineeritud taotlusena. Annustamine erineb võrdlusravimist Mifegyne. Võrreldes Mifegynega, mida võib manustada kas suures 600 mg annuses või väiksemas 200 mg annuses, on esmases vastastikuse tunnustamise menetluses Mifepristone Linepharma jaoks heaks kiidetud ainult väiksem 200 mg annus ja seda on soovitatud ka käesolevas vastastikuse tunnustamise kordusmenetluses.

Arvestades, et Mifepristone Linepharmat manustatakse ainult üks kord ja 200 mg üksikannusena, on inimravimite komitee arvamusel, et esitatud kliinilised andmed toetavad arvamust, et suurem C_{max} ei mõjuta Mifepristone Linepharma efektiivsust ja ohutust.

Inimravimite komitee leiab siiski, et Mifepristone Linepharma annust üle 200 mg ei tohi manustada ja seda tuleb ravimiteabes selgelt näidata. Müügiloo andmise tingimusena tuleb läbi viia

prospektiivne jälgimisuuring, mille eesmärgiks on hinnata Mifepristone Linepharma määramissoovitusi raseduse varaseks katkestamiseks. Inimravimite komitee on arvamisel, et müügiloa hoidja peab muudetud protokolliga esitama riiklikele pädevatele asutustele lõplikuks nõustumiseks enne kliinilise uuringu algust.

Inimravimite komitee leiab eeltoodu alusel, et Mifepristone Linepharma üldine efektiivsus ja ohutusprofiil on esitatud uuringutega piisavalt tõendatud, ja otsustas seetõttu, et Mifepristone Linepharma kasulikkuse ja riski suhe taotletud näidustusel „*areneva emakasisese raseduse katkestamine prostaglandiini analoogi järjestikuse kombinatsiooniga kuni amenorröa 63. päevani*“ on positiivne.

Positiivse arvamuse alused seoses müügiloa tingimuste ning ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe muutmisega

Arvestades, et

- inimravimite komitee kaalus Prantsusmaa poolt nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 alusel algatatud esildise teatist;
- inimravimite komitee vaatas üle kõik olemasolevad müügiloa hoidja esitatud andmed seoses võimaliku raske riskiga rahvatervisele, eriti efektiivsuse ja ohutuse seoses Mifepristone Linepharma 200 mg annustamisskeemiga;
- inimravimite komitee leidis, et üldine efektiivsus ja ohutus on esitatud uuringutega tõendatud;
- inimravimite komitee on arvamisel, et annust üle 200 mg ei tohi manustada ja seda tuleb ravimiteabes selgelt näidata; lisaks tuleb läbi viia prospektiivne jälgimisuuring, mille eesmärgiks on hinnata Mifepristone Linepharma määramissoovitusi raseduse varaseks katkestamiseks;
- inimravimite komitee otsustas, et Mifepristone Linepharma kasulikkuse ja riski suhe taotletud näidustusel on positiivne,

soovib inimravimite komitee anda Mifepristone Linepharma ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügiloa ravimi ohutu ja efektiivse kasutamise soovitusliku tingimusega, mis on sätestatud IV lisas ning mille kohta on III lisas ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muudatused.