

Allegato II

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il 17 settembre 2014, Gedeon Richter Plc ha presentato una domanda per Levonelle e denominazioni associate attraverso una variazione di tipo II della procedura di mutuo riconoscimento (UK/H/0803/001/II/022) con il Regno Unito in qualità di Stato membro di riferimento. Gli Stati membri interessati erano: Austria, Belgio, Repubblica ceca, Germania, Grecia, Spagna, Francia, Irlanda, Islanda, Italia, Lituania, Lussemburgo, Paesi Bassi, Norvegia, Polonia, Portogallo e Svezia.

La variazione richiesta riguardava l'aggiunta di efavirenz all'elenco dei medicinali che interagiscono con levonorgestrel (LNG) nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo di Levonelle compresse da 1.500 microgrammi (mcg).

La variazione di tipo II è iniziata il 17 settembre 2014. Tutti gli Stati membri hanno sostenuto l'esistenza di un'interazione clinicamente rilevante, tuttavia alcuni sono rimasti incerti circa l'indicazione su come gestire l'interazione. Pertanto, in data 17 giugno 2015, la procedura è stata comunicata dal Regno Unito al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh) ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1234/2008. La procedura di 60 giorni del CMDh è stata avviata il 3 agosto 2015. Il 1° ottobre 2015, sessantesimo giorno della procedura del CMDh, la maggior parte degli Stati membri, tranne l'Italia (IT), è giunta a una posizione definitiva. Poiché nessun accordo è stato raggiunto, la procedura è stata rinviata al CHMP.

Il 1° ottobre 2015, il Regno Unito (UK) in qualità di Stato membro di riferimento ha presentato un deferimento ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione. Al CHMP è stato richiesto di dare la propria opinione in merito al fatto che una dose doppia di LNG 1500 mcg possa essere una forma adeguata di contraccezione di emergenza per pazienti che assumono in concomitanza induttori degli enzimi epatici dopo un rapporto sessuale non protetto o il fallimento di un metodo contraccettivo, in particolare per donne che non vogliono o non possono utilizzare metodi non ormonali, come un dispositivo intrauterino al rame (Cu IUD).

L'ambito di applicazione di questa procedura è limitato a Levonelle e denominazioni associate, i quali sono autorizzati nell'Unione europea (UE) come contraccettivi ormonali di emergenza (EHC). Levonelle 1500 mcg e denominazioni associate è costituito da una singola compressa.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Il CHMP ha riesaminato tutti i dati disponibili provenienti da studi clinici, letteratura pubblicata, esperienze di post-immissione in commercio, incluse le repliche presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto, nonché i risultati di una consultazione scritta con pazienti, consumatori e operatori sanitari in tutta l'UE. Una sintesi rilevante delle conclusioni è presentata di seguito.

(i) Riduzione dei livelli plasmatici con efavirenz e altri induttori enzimatici

Lo studio di Carten et al. (2012)¹ ha utilizzato un disegno *cross-over*, una dose clinicamente rilevante di efavirenz e la sua dimensione era ragionevole per uno studio di interazione farmaco-farmaco (DDI). Nonostante una certa variabilità generale, i dati mostrano una riduzione costante e marcata di circa la metà dei livelli plasmatici di LNG durante la somministrazione concomitante di efavirenz, con riduzioni della AUC₀₋₁₂ di LNG superiori al 40% osservate nel 90% delle donne. Inoltre, i livelli plasmatici di LNG erano di entità similmente inferiore quando LNG veniva somministrato tramite impianti contraccettivi a

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 pagine

pazienti che utilizzano efavirenz rispetto a donne sieropositive non ancora trattate con terapia antiretrovirale. Presi insieme, questi risultati suggeriscono che l'entità dell'effetto di efavirenz è stato stimato in modo attendibile¹.

La rilevanza del dosaggio diviso utilizzato nello studio¹ per LNG in dose singola attualmente autorizzato era aumentata. I dati limitati con una dose da 6 mg di LNG mostrano una C_{max} più alta rispetto a quella osservata con 1,5 mg e ciò suggerisce che la saturazione della captazione di LNG non avviene alla dose standard di EHC. Inoltre, la AUC, misura principale dell'esposizione, si è generalmente dimostrata² proporzionale alla dose. Infine, il regime posologico utilizzato¹ era la posologia precedentemente approvata per Levonelle, la quale è stata modificata a una singola dose da 1500 mcg a seguito della dimostrazione che la $AUC_{0-\infty}$ si traduceva in un'esposizione identica e che non c'erano differenze tra l'efficacia o la sicurezza di 2 compresse da 750 mcg di LNG (intervallo di 12 ore) e una singola compressa da 1500 mcg di LNG.

Pertanto, il CHMP è dell'opinione che i risultati del summenzionato studio¹ devono applicarsi in uguale misura a un EHC a base di LNG quando è assunto in dose singola da 1500 mcg.

Non sono disponibili dati specifici sulle interazioni di altri induttori enzimatici con dosi EHC di LNG. Tuttavia, studi successivi al trattamento di 14 giorni con erba di San Giovanni hanno rilevato diminuzioni simili superiori al 50% della AUC di midazolam o alprazolam utilizzati come sonde per l'attività del CYP 3A4. Inoltre, riduzioni nell'esposizione del componente LNG dei contraccettivi ormonali combinati sono state notate con diversi induttori enzimatici: la AUC di LNG era ridotta dal 36 al 47% con oxcarbazepina; dal 40 al 46% con carbamazepina; del 42% con fenitoina; del 37% con eslicarbazepina e del 40% con perampanel.

(ii) Significatività clinica dei livelli plasmatici ridotti di LNG

Il CHMP ha riconosciuto i dati clinici limitati sulla mancanza di efficacia dei contraccettivi contenenti LNG in caso di utilizzo concomitante di induttori dell'enzima CYP 3A4 con cui giudicare la significatività clinica dei livelli plasmatici ridotti di LNG durante l'EHC.

Esistono anche dati limitati relativi al fatto che livelli inferiori di LNG possano essere efficaci per l'EHC. Un piccolo studio (n=58 donne con disegno *cross-over*) ha riscontrato un'efficacia comparabile di LNG 750 e 1500 mcg utilizzando l'interruzione dell'ovulazione come *endpoint*³ quando LNG era assunto in fase follicolare, cioè prima dell'ovulazione.

Due studi a gruppi paralleli hanno esaminato l'efficacia contraccettiva con dosi inferiori di LNG: uno studio su 361 donne ha osservato tassi grezzi simili di gravidanze quando le compresse di LNG venivano assunte 8 ore dopo un rapporto sessuale non protetto (UPSI) utilizzando due formulazioni di compresse di LNG compresse da 750 mcg che non erano bioequivalenti. Un secondo studio ha esaminato l'efficacia contraccettiva di dosi di LNG fino a 400 mcg, assunte 3 ore dopo un UPSI da 4.631 donne in totale. L'esposizione a LNG da 400 mcg rappresentava il gruppo più ampio, con 2.801 pazienti studiate, di cui il 71% per oltre 6 mesi e il 48% per oltre 12 mesi. Ci sono state 75 gravidanze nel gruppo trattato con LNG da 400 mcg, ottenendo un tasso di fallimento del 3,52% e un tasso di fallimento del metodo dell'1,69%. La dose di 1500 mcg attualmente autorizzata non è stata inclusa in nessuno degli studi sull'efficacia contraccettiva, quindi un confronto diretto dell'efficacia non è possibile. In particolare, entrambi gli studi sull'efficacia contraccettiva qui menzionati hanno richiesto o consentito l'utilizzo ripetuto di LNG durante il ciclo e questi studi hanno esaminato l'efficacia

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

contraccettiva quando LNG era utilizzato entro 3 o 8 ore dopo un UPSI e non quando usato in base al regime corrente, cioè entro 72 ore dall'UPSI. Ciò è importante in quanto l'efficacia contraccettiva di EHC a base di LNG diminuisce con il tempo dall'UPSI: dal 95% entro 24 ore al 58% se iniziato tra 48 e 72 ore. Attualmente, la dose minima efficace per EHC a base di LNG non è nota.

Inoltre, quando si considerano altri tipi di contraccezione contenente LNG, emerge un modello coerente di controllo contraccettivo ridotto riscontrato, sia in termini di emorragia da rottura o di ovulazione, o di gravidanze rilevate con livelli plasmatici di LNG ridotti durante l'utilizzo concomitante di induttori enzimatici. In particolare, in uno studio di 48 settimane con impianti di LNG si sono verificate 3 gravidanze indesiderate tra chi utilizzava efavirenz e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha nel proprio database 6 segnalazioni post-immissione in commercio relative all'insuccesso contraccettivo con l'erba di San Giovanni, un altro induttore enzimatico.

Sebbene esistano poche segnalazioni di reazioni avverse al farmaco (ADR) relative all'insuccesso contraccettivo durante l'utilizzo concomitante di induttori enzimatici con EHC a base di LNG, e nessuna con efavirenz in particolare, ciò è probabilmente collegato a una significativa mancata denuncia della perdita di efficacia in generale, quando si considerano i tassi di insuccesso contraccettivo previsti e l'uso diffuso di EHC a base di LNG. I motivi della mancata denuncia non sono noti, ma possono essere dovuti a un'aspettativa di efficacia inferiore rispetto ad altri contraccettivi.

Per forme di contraccezione non di emergenza contenenti LNG, si ritiene che l'efficacia diminuita provocata da livelli plasmatici ridotti conduca a un rischio aumentato di gravidanza. Ciò è riconosciuto nelle indicazioni cliniche e nelle informazioni sul prodotto di contraccettivi ormonali che consigliano l'uso di una contraccezione supplementare o alternativa.

Il CHMP ha convenuto che i livelli di esposizione plasmatica di LNG variano da donna a donna; tuttavia, i dati provenienti da studi con contraccettivi ormonali combinati hanno indicato che i livelli plasmatici di LNG sono costantemente ridotti dall'utilizzo concomitante di induttori degli enzimi epatici, principalmente da induttori di enzimi CYP3A4. Il recente studio con contraccettivi di emergenza contenenti LNG¹ ha dimostrato che la somministrazione concomitante di efavirenz riduce i livelli plasmatici di LNG (AUC) di circa il 50%. La dose minima efficace di LNG per la contraccezione di emergenza non è stata stabilita, tuttavia è importante preservare margini di efficacia per la contraccezione in chi utilizza induttori enzimatici.

(iii) Opzioni di gestione – Aumento della dose/trattamento alternativo

Attualmente il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Levonelle 1500 mcg e denominazioni associate elencano una serie di induttori enzimatici che possono influire sull'efficacia contraccettiva, ma non forniscono informazioni sull'entità dell'effetto o pareri sulla gestione appropriata dell'interazione, eccetto che suggerire alle donne di informare il proprio medico. Gli ambulatori specialistici non sono necessariamente consapevoli dell'importanza delle interazioni e le donne si affidano alla consulenza clinica specialistica. Pertanto, il CHMP ha raccomandato la necessità di un parere chiaro nel riassunto delle caratteristiche del prodotto in merito alla gestione di queste interazioni per tutti i potenziali fornitori di EHC.

I riassunti delle caratteristiche del prodotto per prodotti contraccettivi usuali contenenti LNG consigliano l'uso di metodi di contraccezione supplementari o alternativi, a seconda della durata di utilizzo dell'induttore enzimatico.

Si ritiene che una donna che fa uso di un induttore enzimatico idealmente utilizzi un metodo che non è influenzato dall'interazione; infatti è improbabile che queste donne necessitino di EHC. Tuttavia ciò potrebbe non verificarsi in tutte le situazioni. Attualmente sono disponibili altre due forme di contraccezione d'emergenza: ulipristal acetato e i dispositivi intrauterini al rame. Le informazioni sul prodotto di ulipristal acetato raccomandano di evitare l'uso di induttori enzimatici concomitanti a causa

del metabolismo potenziato. L'inserimento di un dispositivo intrauterino al rame è una procedura che richiede competenza e questa opzione potrebbe non essere disponibile, adatta o accettabile per tutte le donne. Inoltre, per potervi accedere, una donna ha bisogno prima di tutto di essere a conoscenza dei rischi associati con i medicinali che interagiscono con LNG. Pertanto, il CHMP ha concluso che vi è necessità di un parere tempestivo e chiaro circa le interazioni clinicamente rilevanti.

Fa parte di questo parere un aggiustamento della dose per contrastare i livelli plasmatici ridotti di LNG, quando vengono utilizzati EFV e gli altri medicinali induttori di enzimi. Dai dati disponibili è stato proposto l'utilizzo di una doppia dose di EHC a base di LNG durante e per 4 settimane dopo la cessazione del trattamento con qualsiasi induttore enzimatico attualmente elencato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di questo farmaco. A partire da ciò, si raccomanda una dose doppia di EHC a base di LNG per chi utilizza EFV e tutti gli altri induttori enzimatici. I dispositivi intrauterini al rame possono essere utilizzati fino a 5 giorni successivamente all'UPSI, ma ciò potrebbe non essere possibile per tutte le donne per motivi medici (ad esempio in seguito a recente espulsione o perforazione, infezioni vaginali ricorrenti e aumento del rischio di sanguinamento non è auspicabile in pazienti affette da HIV), a causa di problemi di accesso (mancanza di disponibilità di operatori sanitari adeguatamente qualificati) oppure per scelta personale (ad esempio per donne non coinvolte in relazioni a lungo termine al momento dell'UPSI). Infine, la scelta se un dispositivo intrauterino al rame sia appropriato o meno per una donna deve essere una decisione clinica che considera le circostanze individuali.

Il CHMP ha considerato la possibilità che una doppia dose possa non essere sufficiente a compensare completamente gli effetti di forti induttori enzimatici. Sebbene esista questa eventualità, una dose doppia determinerebbe comunque livelli plasmatici di LNG superiori rispetto alla posologia corrente e dunque ridurrebbe il rischio di insuccesso contraccettivo. È interessante notare che una recente pubblicazione di un piccolo studio di farmacocinetica⁴ su donne obese rispetto a donne con BMI normale ha riscontrato che C_{max} e $AUC_{(0-2,5\ h)}$ di LNG erano raddoppiate quando veniva utilizzata una dose doppia di EHC a base di LNG (3.000 mcg di LNG). Sebbene questo studio non fosse in associazione con induttori enzimatici, esso suggerisce che la linearità di C_{max} è mantenuta fino a 3 mg di LNG.

Al contrario, una dose doppia può sovracompensare gli effetti di induttori enzimatici meno forti. In questo caso, tuttavia, l'esposizione a LNG sarebbe inferiore a quella in una donna che assume una dose doppia (cioè 3 mg di LNG) quando non utilizza un induttore enzimatico concomitante. I dati non clinici, uno studio di coorte prospettico sugli esiti della gravidanza umana dopo insuccesso di EHC a base di LNG, e i dati da relazioni post-immissione in commercio relativi al sovradosaggio suggeriscono tutti che il sovradosaggio (una tantum o su base occasionale) non causa reazioni avverse gravi e non sono state sollevate alcune nuove preoccupazioni per la sicurezza. Dunque, sembrerebbero anche improbabili i problemi di sicurezza legati alla sovracompensazione di induttori enzimatici meno forti.

In conclusione, il CHMP ha convenuto che, sebbene l'uso di un dispositivo intrauterino al rame possa essere l'opzione preferita per la contraccezione d'emergenza da utilizzare con tutti gli induttori enzimatici, raccomandare una doppia dose di EHC a base di LNG rappresenta un'opzione di gestione pragmatica, senza significativi problemi di sicurezza noti, per ridurre il rischio di insuccesso contraccettivo in donne che non vogliono o non possono utilizzare un dispositivo intrauterino al rame. Le modifiche di testo proposte al riassunto delle caratteristiche del prodotto e al foglio illustrativo affrontano in modo appropriato tutte le preoccupazioni.

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 stampa.

(iv) Comunicazione al personale sanitario e ai pazienti sul dosaggio doppio per la gestione di EHC

Sono state espresse preoccupazioni da parte del CHMP circa l'eventualità di errori terapeutici relativi alla fornitura non soggetta a prescrizione (cioè pazienti interessate che non utilizzano il dosaggio doppio perché non ne sono a conoscenza). Vi è la necessità di formare gli operatori sanitari e le pazienti circa le preoccupazioni in merito all'interazione e alle relative raccomandazioni. Si ritiene che per gli operatori sanitari non sia necessaria una formazione specifica, mentre deve essere rilasciata una DHPC (*Dear healthcare professional communication*) per evidenziare il cambiamento nel parere relativo alla prescrizione. A questo proposito, il CHMP ha raccomandato che le autorità nazionali competenti (ANC) debbano delineare le modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto e i motivi del cambiamento attraverso i propri consueti mezzi di comunicazione con gli operatori sanitari.

Inoltre, il CHMP ha ritenuto che le istruzioni relative alla modifica della dose per coloro che utilizzano induttori enzimatici devono far parte del foglio illustrativo e devono anche essere evidenziate sull'etichettatura della scatola esterna del prodotto, poiché le informazioni devono essere disponibili prima o durante l'acquisto dei prodotti medicinali in modo da ricevere il numero appropriato di confezioni. A questo proposito, per migliorare lo scambio di informazioni, il CHMP ha raccomandato che l'effetto degli induttori enzimatici venga incluso subito dopo le abituali istruzioni di dosaggio sullo stesso lato della scatola.

In tal modo il CHMP ha voluto garantire che le istruzioni sul dosaggio apposte sull'etichettatura della scatola esterna e sul foglio illustrativo siano le più chiare possibili, al fine di mantenere la fornitura non soggetta a prescrizione senza però aumentare il rischio di errori terapeutici. Al fine di valutare l'efficacia e la leggibilità di questo parere nelle informazioni sul prodotto, è stata effettuata una consultazione con gruppi di pazienti e consumatori nonché con gli operatori sanitari interessati, con risposte provenienti da tutta l'UE. Ciò ha dimostrato che la maggior parte delle potenziali utenti sarebbero in grado di identificare correttamente dalle informazioni fornite quando è opportuno utilizzare una singola dose e quando una dose doppia, a causa di un uso concomitante o recente di medicinali che interagiscono, oppure quando chiedere consiglio a un operatore sanitario. Le risposte hanno inoltre evidenziato un basso livello di consapevolezza delle interazioni con EHC a base di LNG, sottolineando così la necessità di comunicazioni nazionali proattive sull'esito della presente revisione. Per questo motivo, il CHMP ha discusso gli elementi chiave per la comunicazione agli operatori sanitari e alle pazienti al fine di facilitare la comunicazione a livello nazionale.

Inoltre, poiché le conclusioni scientifiche di questa valutazione si applicano anche ai medicinali contenenti LNG da 750 mcg indicati nella contraccezione d'emergenza, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono prendere atto di questa raccomandazione e, di conseguenza, applicare le conclusioni scientifiche a tali prodotti.

Nella misura in cui altri medicinali contenenti LNG da 750 mcg e 1500 mcg indicati nella contraccezione d'emergenza non sono inclusi in questa valutazione, ma sono attualmente autorizzati nell'Unione europea o soggetti a future procedure di autorizzazione da parte degli Stati membri, il CHMP raccomanda che gli Stati membri interessati prendano in debita considerazione queste conclusioni scientifiche.

Nel complesso, il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Levonelle 1500 mcg e medicinali associati rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che,

- Il comitato ha preso in considerazione il deferimento ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 1234/2008.
- Il comitato ha esaminato tutti i dati disponibili provenienti da studi clinici, letteratura pubblicata, esperienze di post-immissione in commercio, incluse le repliche presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, a sostegno dell'efficacia e della sicurezza di Levonelle 1500 mcg e denominazioni associate in relazione all'interazione con efavirenz. Inoltre, il comitato ha discusso i dati riguardanti altri induttori degli enzimi epatici, tra cui barbiturici e altri medicinali per il trattamento dell'epilessia, medicinali utilizzati per il trattamento della tubercolosi, come la rifampicina e medicinali vegetali contenenti erba di San Giovanni.
- Il comitato ha anche preso in considerazione le consultazioni scritte di consumatori, pazienti e operatori sanitari prima di raccomandare le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.
- Il CHMP ha concluso che, alla luce dei dati disponibili per Levonelle 1500 mcg e denominazioni associate, devono essere disponibili informazioni sull'effetto di efavirenz e altri induttori degli enzimi epatici se assunti in concomitanza o per 4 settimane dopo la sospensione del trattamento con qualsiasi induttore enzimatico. In particolare, al fine di gestire l'effetto di questa interazione, le modifiche alle informazioni sul prodotto includono la raccomandazione di aggiustamento a una dose doppia di Levonelle 1500 mcg e denominazioni associate quando un dispositivo intrauterino al rame non è adeguato o disponibile.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Levonelle 1500 mcg e denominazioni associate rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Pertanto, il comitato raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Levonelle 1500 mcg e denominazioni associate.