

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums pozitīvam atzinumam par reģistrācijas apliecības nosacījumiem un zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas grozījumiem, ko iesniegusi Eiropas Zāļu aģentūra

Zinātniskie secinājumi

Mifepristone Linepharma un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Savstarpējās atzīšanas procedūras laikā apstiprinātā *Mifepristone Linepharma* indikācija ir "progresējošas intrauterīnas grūtniecības medicīniska pārtraukšana līdz 63. amenorejas dienai, secīgi kombinējot ar prostaglandīna analogu". Apstiprinātā deva ir 200 mg mifepristona vienreizējas iekšķīgas devas veidā, pēc tam pēc 36–48 stundām *per vaginam* lietojot 1 mg prostaglandīna analoga gemeprosta.

Mifepristone Linepharma 200 mg tablešu pieteikums ir hibrīdpieteikums, kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punktu, kā atsauces zāles izmantojot *Mifegyne* 200 mg tabletes. *Mifepristone Linepharma* deva nav tāda pati kā atsauces zālēm *Mifegyne*. Salīdzinājumā ar *Mifegyne*, ko var lietot lielā 600 mg devā vai mazākā 200 mg devā, *Mifepristone Linepharma* ir apstiprināta tikai mazākā 200 mg devā. Šīs zāles pašlaik ir reģistrētas Zviedrijā, Dānijā, Somijā, Īslandē un Norvēģijā.

Pašlaik spēkā esošajā atsauces zāļu mifepristona zāļu aprakstā grūtniecības pārtraukšanai līdz 49. amenorejas dienai mifepristonu ieteikts lietot pa 600 mg, pēc 36–48 stundām lietojot 400 µg mizoprostola iekšķīgi vai 1 mg gemeprosta *per vaginam*. Arī alternatīva mifepristona 200 mg deva bija reģistrēta lietošanai vienreizējas devas veidā, ja pēc šīs devas pēc 36–48 stundām *per vaginam* lieto 1 mg prostaglandīna analoga gemeprosta. Šīs alternatīvas apstiprināšanas iemesls bija fakts, ka 200 mg mifepristona kombinācija ar iekšķīgi lietotu mizoprostolu bija saistīta ar iespējami lielāku grūtniecības turpināšanās risku, bet daudzos pētījumos pierādīts, ka 1 mg gemeprosta vagināli nodrošina spēcīgu prostaglandīna iedarbību, arī kombinācijā ar mazāku mifepristona devu.

Francija izteica bažas par iespējamu nopietnu risku sabiedrības veselībai atkārtotas lietošanas procedūras laikā, jo bioekvivalence ar atsauces zālēm *Cmax* ziņā nav pierādīta. Sekojošās *CMDh* pārvērtēšanas procedūras laikā neizdevās panākt vienošanos, un *CMDh* nosūtīja lietu *CHMP* saskaņā ar 29. panta 4. punktā aprakstīto pārskatīšanas procedūru.

Klīniskā dokumentācija, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedzis šī saskaņā ar 10. panta 3. punktu sagatavotā pieteikuma atbalstam, ietver klīniskos datus un apliecinošus farmakokinētikas datus divu bioekvivalences pētījumu veidā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza klīniskās efektivitātes un drošuma datus no diviem pētījumiem, kuri abi veikti ar *Mifepristone Linepharma* attiecīgi Meksikā un Austrālijā. Klīniskie pētījumi veikti sadarbībā ar divām organizācijām, kas lietoja šīs zāles lielam skaitam sieviešu.

- Organizācija *Gynuity Health Projects* veica *GCP* principiem atbilstošu pētījumu Meksikā 1000 sievietēm (atklāts, nesalīdzinošs, prospektīvs daudzcentru pētījums, grūtniecības pārtraukšanai līdz 63. dienai lietojot 200 mg mifepristona un vēlāk pēc 24–48 stundām aiz vaiga lietojot 800 mkg mizoprostola). Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza šī pētījuma izklāstu un kopsavilkumu. Sekmīga iznākuma rādītājs ir 97,3 %, līdzīgi kā literatūrā publicētajos pētījumos. Nopietnas, negaidītas blakusparādības ar pētīto terapijas shēmu nebija saistītas.

- Otra organizācija (*Marie Stopes International Australia*) pirms zāļu tirdzniecības uzsākšanas Austrālijā izveidoja mācību programmu apstiprinātas, zāļu parakstītājiem paredzētas programmas "Terapeitisku līdzekļu lietošana" (*Therapeutic Goods Administration; TGA*) ietvaros. Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza provizorisksu publikāciju par 1343 sievietēm. Šī programma turpinās, un kopumā laika posmā no 2009. gada 1. septembra līdz 2011. gada 30. jūnijam zāļu iedarbībai ir bijušas pakļautas 12 830 sievietes. Ja grūtniecības ilgums bija 63 amenorejas dienas vai īsāks, sievietes ārstēja ar 200 mg *Mifepristone Linepharma* iekšķīgi, pēc tam lietojot 800 µg mizoprostola. Visā populācijā efektivitātes

rādītājs (pilnīga grūtniecības pārtraukšana, nav nepieciešama papildu ķirurģiska procedūra) bija 96,7 %. 12 830 sievietēm, kuras saņēma šo terapiju programmas ietvaros, metodes efektivitāte un drošums bija tādi, kādi paredzami pēc literatūrā minētiem klīniskiem pētījumiem. Šo pētījumu rezultāti liecina par ļoti lielu sekmīga iznākuma biežumu un neliecina par nevēlamām blakusparādībām. Fakts, ka terapijas turpināšanai izmantoja aiz vaiga lietotu mizoprostolu, nevis vagināli lietotu gemeprostu (ierosināts pašreizējā pieteikumā), varētu vienīgi mazināt sekmīga iznākuma rādītāju, tādēļ tas *CHMP* šķiet pārliecinošs.

Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza atbalstošus farmakokinētikas datus divu bioekvivalences pētījumu veidā. Divus bioekvivalences pētījumus veica, salīdzinot ar *Mifegyne* (reģistrētas EEZ) un *Mifeprex* (reģistrētas ASV).

Bioekvivalenci ar atsauces zālēm (*Mifegyne*) pierādīja attiecībā uz AUC, bet *Cmax* nedaudz pārsniedza parasto pieņemamības diapazonu 80–125 % (*Cmax* attiecība (90 % TI) bija 114,4 (103,33–126,66)). Pamatojoties uz divu klīnisko pētījumu rezultātiem un ņemot vērā, ka *Mifepristone Linepharma* ievada tikai vienreiz un vienreizējas devas veidā, *CHMP* uzskatīja, ka lielāka *Cmax* neietekmētu *Mifepristone Linepharma* drošumu vai efektivitāti.

Turklāt *CHMP* ņēma vērā, ka pētījums ar *Mifeprex* pierāda bioekvivalenci gan AUC, gan *Cmax* ziņā.

Ņemot vērā iepriekš minēto un nedaudz palielināto *Cmax*, *CHMP* uzskata, ka par 200 mg lielāku *Mifepristone Linepharma* devu nevajadzētu lietot un ka tas skaidri jānorāda zāļu aprakstā, kā arī, ka jāveic prospektīvs novērojumpētījums ar mērķi novērtēt *Mifepristone Linepharma* parakstīšanas ieteikumus agrīnai grūtniecības pārtraukšanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita *CHMP* ierosinātiem zāļu apraksta 4.2 apakšpunkta un lietošanas instrukcijas 3. sadaļas grozījumiem.

Pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājuma *CMDh* pārvērtēšanas procedūras laikā *CHMP* pārvērtēšanas procedūras gaitā pārskatīja prospektīvā novērojumpētījuma protokolu, kura mērķis bija novērtēt *Mifepristone Linepharma* parakstīšanas ieteikumus agrīnai grūtniecības pārtraukšanai. Šis protokols bija izveidots tā, lai sniegtu lielāku pārliecību par zāļu drošumu un efektivitāti. Taču *CHMP* izteica zināmas bažas par pētījumiem, kas nepieciešami, lai novērtētu iespējamo mifepristona neapstiprinātas lietošanas radīto risku, lietojot to lielākā devā vai kombinācijā ar citu prostaglandīna analogu, nevis gemeprostu *per vaginam*. *CHMP* izteica arī dažus citus konkrētus metodoloģiskus komentārus, piemēram, par zāļu parakstītāju reprezentativitāti, paraugkopas lielumu un iekļaušanas kritērijiem. Tādējādi *CHMP* uzskata, ka, lai saņemtu reģistrācijas apliecību, pārskatītais protokols jāiesniedz valstu kompetentām iestādēm galīgā apstiprinājuma saņemšanai pirms klīniskā pētījuma uzsākšanas.

Secinājums

Mifepristone Linepharma ir iesniegts hibrīdpieteikuma veidā. Tā deva ir citāda nekā atsauces zālēm *Mifegyne*. Salīdzinot ar *Mifegyne*, ko var lietot lielā 600 mg devā vai mazākā devā pa 200 mg, *Mifepristone Linepharma* pirmajā savstarpējās atzīšanas procedūras kārtā bija apstiprināta tikai mazākā 200 mg deva, un tās apstiprināšana ierosināta arī pašreizējā atkārtotā savstarpējās atzīšanas procedūrā.

Ņemot vērā, ka *Mifepristone Linepharma* lieto tikai vienreiz un vienreizējas 200 mg devas veidā, *CHMP* uzskata, ka iesniegtie klīniskie dati apliecina, ka nedaudz augstāka *Cmax* neietekmētu *Mifepristone Linepharma* efektivitāti un drošumu.

Taču *CHMP* uzskata, ka par 200 mg lielāku *Mifepristone Linepharma* devu nevajadzētu lietot un ka tas skaidri jānorāda zāļu aprakstā. Kā reģistrācijas apliecības nosacījums jāveic prospektīvs novērojumpētījums ar mērķi novērtēt *Mifepristone Linepharma* parakstīšanas ieteikumus agrīnai

grūtniecības pārtraukšanai. CHMP uzskata, ka reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz pārskatīts protokols valstu kompetentām iestādēm galīgā apstiprinājuma saņemšanai pirms klīniskā pētījuma uzsākšanas.

Nemot vērā iepriekš minēto, CHMP uzskata, ka *Mifepristone Linepharma* vispārējais efektivitātes un drošuma profils ir sekmīgi pierādīts ar iesniegtajiem pētījumiem, un tādēļ secina, ka *Mifepristone Linepharma* ieguvuma un riska attiecība ierosinātās indikācijas "progresējošas intrauterīnas grūtniecības medicīniska pārtraukšana līdz 63. amenorejas dienai, secīgi kombinējot ar prostaglandīna analogu" gadījumā ir labvēlīga.

Pozitīva atzinuma pamatojums, ievērojot reģistrācijas apliecības nosacījumu un veicot grozījumus zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā paziņojumu par Francijas saskaņā ar Padomes Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu ierosināto pārskatīšanas procedūru;
- Komiteja pārskatīja visus pieejamos datus, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedzis, lai kļiedētu bažas par iespējamo nopietno risku sabiedrības veselībai, īpaši par 200 mg *Mifepristone Linepharma* dozēšanas shēmas efektivitāti un drošumu;
- Komiteja ņēma vērā, ka kopējā efektivitāte un drošums iesniegtajos pētījumos ir pietiekami pierādīti;
- CHMP uzskata, ka par 200 mg lielāku devu nevajadzētu lietot un ka tas skaidri jānorāda zāļu aprakstā. Turklāt jāveic prospektīvs novērojumpētījums ar mērķi novērtēt *Mifepristone Linepharma* parakstīšanas ieteikumus agrīnai grūtniecības pārtraukšanai;
- tādēļ Komiteja secināja, ka *Mifepristone Linepharma* ieguvumu un riska attiecība ierosināto indikāciju gadījumā ir labvēlīga,

CHMP ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību ar ieteikto nosacījumu attiecībā uz drošu un efektīvu zāļu lietošanu, kas izklāstīts IV pielikumā, grozītie *Mifepristone Linepharma* un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju apakšpunkti ir izklāstīti III pielikumā.