

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

La 17 septembrie 2014, Gedeon Richter Plc a prezentat o cerere de modificare de tip II prin intermediul procedurii de recunoaștere reciprocă pentru Levonelle și denumirile asociate (UK/H/0803/001/II/022), cu Regatul Unit acționând în calitate de stat membru de referință. Statele membre interesate au fost: Austria, Belgia, Republica Cehă, Germania, Grecia, Spania, Franța, Irlanda, Islanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Țările de Jos, Norvegia, Polonia, Portugalia și Suedia.

Modificarea solicitată consta în adăugarea efavirenzului la lista medicamentelor care interacționează cu levonorgestrelul (LNG) în rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și în prospectul pentru Levonelle 1 500 micrograme (mcg) comprimate.

Procedura aferentă modificării de tip II a început la 17 septembrie 2014. Toate statele membre au susținut existența unei interacțiuni relevante din punct de vedere clinic, însă unele dintre ele nu și-au exprimat îndoielele despre gestionarea interacțiunii. Prin urmare, în temeiul articolului 13 alineatul (1) primul paragraf din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008, la 17 iunie 2015 Regatul Unit a înaintat procedura către Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată - Medicamente de uz uman (CMDh). Procedura CMDh, cu durata de 60 de zile, a fost inițiată la 3 august 2015. Ziua 60 a procedurii CMDh a fost 1 octombrie 2015, când majoritatea statelor membre, cu excepția Italiei (IT), au ajuns la o poziție comună. Întrucât nu s-a putut ajunge la un acord, procedura a fost înaintată către CHMP.

La 1 octombrie 2015, Regatul Unit (UK), în calitate de stat membru de referință, a declanșat o sesizare în temeiul articolului 13 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei. S-a solicitat ca CHMP să emită un aviz prin care să indice dacă o doză dublă de LNG 1 500 mcg ar fi o formă adecvată de contracepție de urgență pentru pacientele care iau concomitent inductori ai enzimelor hepatice după un act sexual neprotejat sau în urma eșecului unei metode contraceptive, în special femeile care nu doresc sau nu pot utiliza metode non-hormonale, cum ar fi dispozitivul intrauterin din cupru (DIU-Cu).

Obiectul acestei proceduri se limitează la Levonelle și denumirile asociate care sunt autorizate în Uniunea Europeană (UE) drept contraceptive hormonale de urgență. Levonelle 1 500 mcg și denumirile asociate constau într-un singur comprimat.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

CHMP a evaluat toate datele disponibile din studiile clinice, din literatura publicată, din experiența post-autorizare, inclusiv răspunsurile prezentate în scris de deținătorul autorizației de punere pe piață, precum și toate rezultatele unei consultări scrise cu pacientele, consumatoarele și profesioniștii din domeniul sănătății din întreaga Uniune Europeană. Mai jos este prezentat un rezumat relevant al concluziilor.

(i) Reducerea nivelurilor plasmatice în asociere cu efavirenz și alți inductori enzimatici

Studiul realizat de Carten *et al.* (2012)¹ a utilizat un model de tip încrucișat, o doză de efavirenz relevantă din punct de vedere clinic și a avut o amplitudine rezonabilă pentru un studiu privind interacțiunile medicamentoase. În general, în pofida mai multor variabilități, datele au indicat o scădere constantă și pronunțată, cu aproximativ jumătate, a nivelurilor plasmatice de LNG în timpul administrării concomitente a efavirenzului, asociată cu scăderi ale ASC₀₋₁₂ LNG de > 40% observate la 90% dintre femei. În plus, nivelurile plasmatice ale LNG au scăzut cu un procent asemănător atunci când LNG a fost administrat prin intermediul implanturilor contraceptive la pacientele tratate cu

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 pagini

efavirenz comparativ cu femeile HIV pozitive care nu aveau încă nevoie de terapie antiretrovirală. Analizate împreună, acestea sugerează că amplitudinea efectului efavirenzului a fost estimată cu exactitate¹.

S-a pus problema dacă doza divizată utilizată în cadrul studiului¹ prezintă relevanță pentru doza unică de LNG autorizată în prezent. Datele limitate obținute cu o doză de 6 mg de LNG arată un C_{max} mai mare decât cel observat la doza de 1,5 mg, ceea ce sugerează că saturarea absorbției LNG nu se produce la doza standard a contraceptivelor hormonale de urgență. În al doilea rând, s-a determinat² că ASC, principalul indicator al expunerii, a fost în general proporțional cu doza. În sfârșit, regimul de dozare utilizat¹ a fost posologia aprobată anterior pentru Levonelle, care a fost modificată la doza unică de 1 500 mcg în urma demonstrării faptului că $ASC_{0-\infty}$ a dus la o expunere identică și că nu au existat diferențe între eficacitatea sau siguranța LNG 2 x 750 mcg comprimate (administrare la un interval de 12 ore) și a LNG 1 500 mcg comprimat administrat ca doză unică.

Prin urmare, în opinia CHMP constatările studiului menționat anterior¹ trebuie să se aplice în aceeași măsură contraceptivului hormonal de urgență care conține LNG administrat ca doză unică de 1 500 mcg.

În prezent nu sunt disponibile date specifice pentru interacțiunile altor inducitori enzimatici cu dozele LNG din contraceptivele hormonale de urgență. Totuși, studiile realizate după 14 zile de tratament cu sunătoare au constatat scăderi asemănătoare (> 50%) ale ASC pentru midazolam sau alprazolam utilizate ca markeri pentru activitatea CYP 3A4. De asemenea, au fost observate scăderi ale expunerii la componenta LNG din contraceptivele hormonale combinate în asociere cu mai mulți inducitori enzimatici: ASC pentru LNG s-a redus cu 36-47% în asociere cu oxcarbazepina; 40-46% în asociere cu carbamazepina; 42% în asociere cu fenitoina; 37% în asociere cu eslicarbazepina și 40% în asociere cu perampanelul.

(ii) Semnificația clinică a nivelurilor plasmatice reduse de LNG

CHMP a recunoscut existența unei cantități limitate de date clinice privind lipsa eficacității contraceptivelor care conțin LNG utilizate concomitent cu inducitori enzimatici ai CYP 3A4, în baza cărora s-ar putea determina semnificația clinică a nivelurilor plasmatice scăzute de LNG în timpul contracepției hormonale de urgență.

Tot limitate sunt și datele privind eficacitatea nivelurilor mai scăzute de LNG în contracepția hormonală de urgență. Un studiu de mică amplitudine (n=58 de femei, care a utilizat un model de tip încrucișat) a constatat existența unei eficacități comparabile a dozelor de LNG de 750 și 1 500 mcg, folosind drept criteriu final de evaluare întreruperea ovulației³ atunci când LNG a fost luat în faza foliculară, adică înainte de ovulație.

Două studii cu grupuri paralele au examinat eficacitatea contraceptivelor cu doze mai mici de LNG: în unul dintre studii, care a cuprins 361 de femei, s-au observat frecvențe brute asemănătoare ale sarcinii atunci când comprimatele de LNG au fost luate la 8 ore după actul sexual neprotejat, utilizându-se două formulări de comprimate de LNG de 750 mcg care nu erau bioechivalente. Al doilea studiu a examinat eficacitatea contraceptivă a dozelor de LNG de până la 400 mcg, luate la 3 ore după actul sexual neprotejat, la un număr total de 4 631 de femei. Cel mai mare grup a fost expus la doza de LNG de 400 mcg, 71% dintre cele 2 801 de paciente studiate fiind expuse timp de > 6 luni, iar 48% timp de > 12 luni. În grupul tratat cu LNG de 400 mcg au existat 75 de sarcini, rezultând o rată de eșec de

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

3,52% și o rată de eșec a metodei de 1,69%. Doza de 1 500 mcg autorizată în prezent nu a fost inclusă în niciunul dintre studiile privind eficacitatea contraceptivă, astfel încât nu este posibilă compararea directă a eficacității. În particular, ambele studii privind eficacitatea contraceptivă care au fost menționate aici au necesitat sau au permis utilizarea repetată a LNG în timpul ciclului și au examinat eficacitatea contraceptivă atunci când LNG a fost utilizat într-un interval de 3 sau 8 ore după actul sexual neprotejat și nu atunci când a fost utilizat în conformitate cu schema de tratament curentă, și anume în decurs de 72 de ore de la actul sexual neprotejat. Acest lucru este important întrucât eficacitatea contraceptivă a contraceptivului hormonal de urgență care conține LNG scade în timp după actul sexual neprotejat: de la 95% în decurs de 24 de ore la 58% dacă este inițiat între 48 și 72 de ore. În prezent, doza minimă eficientă pentru contraceptivele hormonale de urgență care conțin LNG nu este cunoscută.

În plus, atunci când sunt analizate alte forme de contracepție care conțin LNG, s-a observat apariția unui tipar unitar de control contraceptiv redus, fie din punct de vedere al metroragiei sau al ovulației, fie al sarcinilor înregistrate în asociere cu nivelurile plasmatiche reduse ale LNG în timpul utilizării concomitente a inductorilor enzimatici. În particular, într-un studiu cu durata de 48 de săptămâni cu implanturi de LNG au existat 3 sarcini nedorite la pacientele tratate cu efavirenz, iar în baza de date a deținătorului autorizației de punere pe piață există 6 raportări ulterioare introducerii pe piață privind eșecul contraceptiv în asociere cu sunătoarea, un alt inductor enzimatic.

Cu toate că există puține raportări ale reacțiilor adverse la medicament (RAM) care să indice eșecul contraceptiv în timpul utilizării concomitente a inductorilor enzimatici și a contraceptivelor hormonale de urgență care conțin LNG, și niciuna care să indice în mod specific efavirenzul, probabil că acest fapt este legat de subraportarea semnificativă a pierderii eficacității, în general atunci când se iau în considerare ratele preconizate de eșec contraceptiv și utilizarea pe scară largă a contraceptivelor hormonale care conțin LNG. Nu sunt cunoscute motivele subraportării, însă este posibil ca aceasta să se datoreze preconizării unei eficacități mai scăzute față de cea a celorlalte contraceptive.

Pentru formele de contracepție fără caracter de urgență care conțin LNG, se consideră că eficacitatea scăzută rezultată din nivelurile plasmatiche reduse conduce la o creștere a riscului de sarcină. Acest lucru este recunoscut în ghidurile clinice și în informațiile referitoare la produs ale contraceptivelor hormonale, care recomandă utilizarea unor metode contraceptive suplimentare sau alternative.

CHMP a fost de acord că nivelurile expunerii plasmatiche la LNG variază de la o femeie la alta, însă datele obținute din studiile realizate cu contraceptive hormonale combinate au indicat că nivelurile plasmatiche ale LNG sunt reduse în mod constant la utilizarea concomitentă de inductori ai enzimelor hepatice, în special de inductori ai enzimelor CYP3A4. Studiul recent cu contraceptive de urgență care conțin LNG¹ a demonstrat că administrarea concomitentă a efavirenzului reduce nivelurile plasmatiche ale LNG (ASC) cu aproximativ 50%. Doza minimă eficientă de LNG pentru contracepția de urgență nu a fost stabilită, însă este important să se mențină marjele de eficacitate ale contracepției la pacientele care utilizează inductori enzimatici.

(iii) Opțiuni de tratament – creșterea dozei/tratament alternativ

În prezent, RCP-ul și prospectul pentru Levonelle 1 500 mcg și denumirile asociate enumeră o serie de inductori enzimatici care pot afecta eficacitatea contraceptivă, dar nu oferă nicio informație privind amploarea efectului și nici recomandări privind gestionarea corespunzătoare a interacțiunii, în afară de informarea medicului de către femeie. Clinicile de specialitate nu sunt neapărat conștiente de importanța interacțiunilor, iar femeile se bazează pe recomandările acestora. Prin urmare, CHMP a recomandat ca în RCP să se regăsească recomandări clare privind gestionarea acestor interacțiuni pentru toți furnizorii potențiali de contraceptive hormonale de urgență.

RCP-urile pentru produsele contraceptive cu utilizare regulată care conțin LNG recomandă utilizarea unor metode contraceptive suplimentare sau alternative, în funcție de durata utilizării inductorului enzimatic.

Este acceptat faptul că ar fi ideal ca o femeie care utilizează un inductor enzimatic să folosească o metodă care să nu fie afectată de interacțiune; într-adevăr, ar fi puțin probabil ca aceste femei să aibă nevoie de contracepție hormonală de urgență. Totuși, această ipoteză ar putea să nu fie realistă în toate situațiile. În prezent sunt disponibile alte două forme de contracepție de urgență, ulipristal acetat și DIU-Cu. Informațiile referitoare la produs pentru ulipristal acetat recomandă evitarea utilizării concomitente cu inductori enzimatici din cauza metabolizării crescute. Montarea unui DIU-Cu este o procedură calificată și este posibil ca această opțiune să nu fie disponibilă, adecvată sau acceptabilă pentru toate femeile. În plus, pentru a apela la această procedură, o femeie trebuie să fie în primul rând conștientă de riscurile asociate cu medicamentele care acționează cu LNG. Astfel, CHMP a concluzionat că este necesară o recomandare promptă și clară cu privire la interacțiunile relevante din punct de vedere clinic.

O parte a acestei recomandări adresate femeilor se referă la ajustarea dozei pentru a contracara reducerea nivelurilor plasmatiche ale LNG atunci când se utilizează EFV și alte medicamente inductoare enzimatic. Plecând de la datele disponibile s-a propus utilizarea unei doze duble de contraceptiv hormonal de urgență care conține LNG în cursul și timp de 4 săptămâni după încetarea tratamentului cu oricare dintre inductorii enzimatici enumerați în prezent în RCP-ul pentru acest produs. În acest context, pentru pacientele tratate cu EFV și cu toți ceilalți inductori enzimatici se recomandă o doză dublă de contraceptiv hormonal de urgență care conține LNG. DIU-Cu pot fi utilizate timp de până la 5 zile după un act sexual neprotejat, dar este posibil ca această opțiune să nu fie potrivită pentru toate femeile, din motive medicale (de exemplu după o expulzare sau o perforație recentă, infecții vaginale recurente și creșterea riscului de hemoragie, care o fac să fie contraindicată la pacientele cu HIV), din cauza problemelor de acces (lipsa disponibilității personalului medical cu competențe corespunzătoare) sau din motive de alegere personală (de exemplu pentru femeile care nu se află în relații de lungă durată la momentul actului sexual neprotejat). În cele din urmă, decizia privind gradul de adecvare al unui DIU-Cu pentru o femeie trebuie să fie o decizie clinică care să țină cont de circumstanțele individuale ale acesteia.

CHMP a analizat posibilitatea ca o doză dublă să nu fie corespunzătoare pentru a compensa în totalitate efectele unor inductori enzimatici puternici. Deși această posibilitate există, o doză dublă ar avea totuși ca rezultat niveluri plasmatiche de LNG mai mari decât cele obținute la doza curentă și, astfel, ar reduce riscul de eșec al măsurii contraceptive. Este interesant faptul că publicarea recentă a unui mic studiu de farmacocinetică⁴ la femei obeze comparativ cu femeile cu IMC normal a constatat că C_{max} și $ASC_{(0-2,5h)}$ pentru LNG total s-au dublat la utilizarea unei doze duble de contraceptiv hormonal de urgență care conține LNG (3 000 mcg LNG). Deși acest studiu nu a fost asociat cu inductorii enzimatici, el sugerează că liniaritatea C_{max} se menține până la 3 mg de LNG.

În schimb, o doză dublă poate supracompensa efectele unor inductori enzimatici mai slabi. Totuși, în acest caz, expunerea la LNG ar fi mai mică decât cea a unei femei care ia o doză dublă (adică 3 mg LNG) fără să utilizeze concomitent un inductor enzimatic. Datele non-clinice, un studiu de cohortă prospectiv care a investigat rezultatele sarcinii la om după eșecul contraceptivului hormonal de urgență care conține LNG și datele din raportările de supradozaj ulterioare introducerii pe piață sugerează că supradozajul (în cazuri izolate sau ocazionale) nu produce reacții adverse severe, prin urmare nu au fost exprimate noi motive de îngrijorare. În consecință, și motivele de îngrijorare legate de supracompensarea inductorilor enzimatici mai slabi par a fi puțin probabile.

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.

În concluzie, CHMP a fost de acord că, deși utilizarea unui DIU-Cu poate fi opțiunea contraceptivă de urgență preferabilă pentru utilizarea în asociere cu toți inductorii enzimatici, recomandarea unei doze duble de contraceptiv hormonal de urgență care conține LNG reprezintă o opțiune de gestionare pragmatică, fără aspecte de siguranță cunoscute semnificative, pentru reducerea riscului de eșec al măsurii contraceptive la femeile care nu pot sau nu doresc să utilizeze un DIU-Cu. Modificările propuse pentru textul RCP și al prospectului abordează în mod corespunzător toate motivele de îngrijorare.

(iv) Comunicarea către profesioniștii din domeniul sănătății și către pacienți a informațiilor privind doza dublă pentru gestionarea contraceptivelor hormonale de urgență

CHMP a exprimat motive de îngrijorare cu privire la posibilitatea de erori de medicație în legătură cu eliberarea fără rețetă (adică pacienți vizate care nu utilizează doza dublă din lipsă de informații). Este necesară instruirea personalului medical și a pacienților cu privire la motivele de îngrijorare referitoare la interacțiuni și cu privire la recomandările asociate. Se consideră că nu este necesară o instruire specifică pentru personalul medical, ci mai curând trebuie emisă o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHCP) care să evidențieze modificarea recomandărilor de prescriere. În acest sens, CHMP a recomandat ca autoritățile naționale competente (ANC) să evidențieze modificările la RCP și motivele modificării prin mijloacele obișnuite de comunicare cu profesioniștii din domeniul sănătății.

În plus, CHMP a considerat că instrucțiunile de modificare a dozei pentru pacienții cărora li se administrează inductorii enzimatici trebuie incluse în prospect și, de asemenea, trebuie evidențiate pe eticheta cutiei produsului, întrucât informațiile trebuie să fie disponibile înainte sau în cursul achiziției medicamentelor pentru a se lua numărul adecvat de cutii. În acest scop, CHMP a recomandat ca, pentru a se îmbunătăți diseminarea informațiilor, efectul inductorilor enzimatici să fie inclus imediat după instrucțiunile obișnuite privind dozele, pe aceeași parte a cutiei.

Astfel, CHMP a dorit să se asigure că instrucțiunile privind dozele sunt cât mai clare posibil pe eticheta cutiei și în prospect, în scopul menținerii eliberării fără rețetă fără creșterea riscului erorilor de medicație. Pentru a evalua eficacitatea și claritatea acestei recomandări în informațiile referitoare la produs, a fost organizată o consultare cu grupuri de pacienți și de consumatori, precum și cu profesioniști relevanți din domeniul sănătății, la care s-au primit răspunsuri din întreaga UE. Această consultare a demonstrat că majoritatea utilizatorilor potențiali au putut identifica în mod corect, din informațiile furnizate, situațiile când ar fi adecvat să utilizeze o singură doză și când ar fi adecvat să utilizeze o doză dublă, datorită utilizării concomitente sau recente a unor medicamente care interacționează, sau când ar trebui să solicite sfatul unui profesionist din domeniul sănătății. Totodată, răspunsurile au evidențiat un nivel scăzut de conștientizare a interacțiunilor cu contraceptivul hormonal de urgență care conține LNG, subliniind necesitatea unor comunicări proactive la nivel național privind rezultatul evaluării de față. Din acest motiv, CHMP a discutat elementele principale care ar trebui comunicate profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților în scopul facilitării comunicării la nivel național.

În plus, întrucât concluziile științifice ale acestei evaluări se aplică și medicamentelor care conțin 750 mcg LNG indicate în contracepția de urgență, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să țină cont de această recomandare și să aplice concluziile științifice acestor produse în mod corespunzător.

În măsura în care alte medicamente care conțin 750 mcg și 1 500 mcg de LNG indicate în contracepția de urgență neincluse în această evaluare sunt autorizate în prezent în UE sau fac obiectul procedurilor de autorizare ulterioare de către statele membre, CHMP recomandă ca statele membre în cauză să ia în considerare în mod corespunzător aceste concluzii științifice.

În general, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Levonelle 1 500 mcg și denumirile asociate rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- comitetul a analizat procedura de sesizare în temeiul articolului 13 alineatul (2) din Regulamentul nr. 1234/2008;
- comitetul a evaluat toate datele disponibile din studiile clinice, din literatura publicată și din experiența post-autorizare, inclusiv răspunsurile prezentate în scris de deținătorul autorizației de punere pe piață, în susținerea eficacității și siguranței Levonelle 1 500 mcg și denumirile asociate în legătură cu interacțiunea cu efavirenz. În plus, comitetul a discutat și date privind alți inductori ai enzimelor hepatice, inclusiv barbiturice și alte medicamente pentru tratarea epilepsiei, medicamente utilizate pentru tratarea tuberculozei, precum rifampicina, și medicamente din plante care conțin sunătoare;
- de asemenea, înainte de a recomanda modificările agreeate ale informațiilor referitoare la produs, comitetul a ținut cont de consultările scrise cu consumatoarele, pacientele și profesioniștii din domeniul sănătății;
- CHMP a concluzionat că, având în vedere datele disponibile pentru Levonelle 1 500 mcg și denumirile asociate, trebuie puse la dispoziție informații privind efectul efavirenzului și al altor inductori ai enzimelor hepatice atunci când sunt luați concomitent, sau timp de 4 săptămâni după încetarea tratamentului cu oricare dintre inductorii enzimatici. În special pentru a gestiona efectul acestei interacțiuni, modificările la informațiile referitoare la produs vor include recomandarea privind dublarea dozei de Levonelle 1 500 mcg și denumirile asociate atunci când DIU-Cu nu este adecvat sau disponibil.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Levonelle 1 500 mcg și denumirile asociate rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor din cadrul autorizațiilor de introducere pe piață pentru Levonelle 1 500 mcg și denumirile asociate.