

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie pozitívneho stanoviska podliehajúceho splneniu podmienky pre povolenie na uvedenie na trh a zmene a doplneniu súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov predložené Európskou agentúrou pre lieky

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Mifepristone Linepharma a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

Indikácia lieku Mifepristone Linepharma schválená prostredníctvom pôvodného postupu vzájomného uznávania je „*lekárske ukončenie vyvíjajúceho sa vnútromaternicového tehotenstva v sekvenčnej kombinácii s analógom prostaglandínu do 63 dní od amenorey*“. Schválené dávkovanie je 200 mg mifepristónu v jednej perorálnej dávke, po ktorej po 36 až 48 hodinách nasleduje vaginálne podanie 1 mg analógu prostaglandínu gemeprostu.

Žiadosť týkajúca sa lieku Mifepristone Linepharma 200 mg tablety je hybridná žiadosť v súlade s článkom 10 ods. 3 smernice 2001/83/ES s liekom Mifegyne 200 mg tableta ako referenčným liekom. Dávkovanie lieku Mifepristone Linepharma nie je rovnaké ako v prípade referenčného lieku Mifegyne. V porovnaní s liekom Mifegyne, ktorý možno podať ako vysokú dávku 600 mg alebo ako nižšiu dávku 200 mg, je pre liek Mifepristone Linepharma schválená len nižšia dávka 200 mg. Liek je momentálne schválený vo Švédsku, Dánsku, Fínsku, na Islande a v Nórsku.

V aktuálnom súhrne charakteristických vlastností lieku pre referenčný liek mifepristón sa odporúča podať mifepristón v dávke 600 mg, a potom po 36 až 48 hodinách nasleduje perorálne podanie 400 µg misoprostolu alebo vaginálne podanie 1 mg gemeprostu na ukončenie tehotenstva do 49 dní od amenorey. Schválilo sa aj použitie alternatívy v podobe 200 mg mifepristónu v jednej dávke za predpokladu, že po tejto dávke bude po 36 až 48 hodinách nasledovať vaginálne podanie 1 mg analógu prostaglandínu gemeprostu. Dôvodom tejto alternatívy bola skutočnosť, že kombinácia 200 mg mifepristónu s perorálnym podaním misoprostolu bola spojená s potenciálne vyšším rizikom pokračovania tehotenstva, kým v prípade vaginálneho podania 1 mg gemeprostu sa v mnohých štúdiách preukázalo, že spôsobuje silný účinok prostaglandínu aj v kombinácii s nižšou dávkou mifepristónu.

Počas postupu opakovaného použitia Francúzsko upozornilo na potenciálne vážne riziko pre verejné zdravie, pretože pre parameter C_{max} nebola dokázaná biologická rovnocennosť s referenčným liekom. Počas nasledujúceho konania koordinačnej skupiny CMDh [Koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy - humánne lieky] o postúpenej veci sa nepodarilo dosiahnuť konsenzus a koordinačná skupina CMDh postúpila vec výboru CHMP prostredníctvom konania o postúpenej veci podľa článku 29 ods. 4.

Klinická dokumentácia predložená držiteľom povolenia na uvedenie na trh na podporu žiadosti podľa článku 10 ods. 3 obsahuje klinické údaje a podporné farmakokinetické údaje vo forme dvoch štúdií o biologickej rovnocennosti.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol údaje o klinickej účinnosti a bezpečnosti z 2 štúdií vykonaných s liekom Mifepristone Linepharma v Mexiku a Austrálii. Klinické skúšania sa uskutočnili v spolupráci s dvomi organizáciami, ktoré podávali liek veľkému počtu žien.

– Organizácia Gynuity Health Projects uskutočnila v Mexiku štúdiu v súlade so správnou klinickou praxou u 1 000 žien (otvorená nekomparatívna prospektívna štúdia na viacerých pracoviskách týkajúca sa podania mifepristónu 200 mg, po ktorom po 24 až 48 hodinách nasledovalo bukálne podanie misoprostolu 800 µg na ukončenie tehotenstva do 63 dní). Držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol súhrn tejto štúdie a výťah z nej. Miera úspešnosti je 97,3 %, teda porovnateľná so štúdiami uvedenými v publikovanej literatúre. So študovaným režimom sa nespájali žiadne závažné neočakávané udalosti.

– Druhá organizácia (Marie Stopes International Australia) zaviedla v Austrálii predbežný školiaci program v rámci programu orgánu Therapeutic Goods Administration (TGA) pre oprávnené predpisujúce osoby. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol predbežnú publikáciu zahŕňajúcu 1 343 žien. Tento program stále prebieha a celkovo bol od 1. septembra 2009 do 30. júna 2011 liek podaný 12 830 ženám. Ženy mali nárok na liečbu pomocou perorálneho podania 200 mg lieku Mifepristone Linepharma, po ktorom nasledovalo podanie 800 µg misoprostolu, ak dĺžka ich tehotenstva nepresahovala 63 dní od amenorey. V celej skupine bola miera účinnosti (úplné ukončenie bez potreby ďalšieho chirurgického zákroku) 96,7 %. U 12 830 žien, ktoré sa v rámci programu podrobili tejto liečbe, bola účinnosť a bezpečnosť metódy taká, ako sa očakávalo na základe klinických štúdií uvedených v literatúre. Výsledky týchto skúšaní ukázali veľmi vysokú mieru úspešnosti a žiadne neočakávané nežiaduce udalosti. Tým, že ako následná liečba sa použilo bukové podanie misoprostolu a nie vaginálne podanie gemeprostu (ako sa navrhuje v súčasnej žiadosti), sa mohla miera úspešnosti len znížiť. Výbor CHMP to považuje za presvedčivý dôkaz.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navyše poskytol podporné farmakokinetické údaje vo forme dvoch štúdií o biologickej rovnocennosti. Tieto dve štúdie o biologickej rovnocennosti sa uskutočnili porovnaním s liekmi Mifegyne (schváleným v EHP) a Mifeprex (schváleným v USA).

Biologická rovnocennosť s referenčným liekom (Mifegyne) sa preukázala pre parameter AUC, kým hodnota parametra C_{max} bola mierne nad zvyčajným rozpätím prijateľnosti 80 – 125 % (pomer C_{max} (90 % CI) bol 114,4 (103,33 – 126,66)). Na základe výsledkov z 2 klinických štúdií a vzhľadom na to, že liek Mifepristone Linepharma sa podáva len raz ako jedna dávka, výbor CHMP zaujal stanovisko, že vyššia hodnota C_{max} neovplyvní bezpečnosť ani účinnosť lieku Mifepristone Linepharma.

Výbor CHMP okrem toho konštatoval, že štúdia s liekom Mifeprex dokazuje biologickú rovnocennosť pre parametre AUC i C_{max}.

Na základe uvedených skutočností a vzhľadom na mierne zvýšenú hodnotu parametra C_{max} sa výbor CHMP domnieva, že sa nemá podávať vyššia dávka lieku Mifepristone Linepharma ako 200 mg, pričom táto skutočnosť má byť jasne uvedená v písomnej informácii pre používateľov, a že sa má uskutočniť prospektívna pozorovacia štúdia zameraná na hodnotenie odporúčaní týkajúcich sa predpisovania lieku Mifepristone Linepharma na predčasné ukončenie tehotenstva.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil so zmenami a doplneniami časti 4.2 charakteristických vlastností lieku a časti 3 písomnej informácie pre používateľov navrhovaných výborom CHMP.

Na základe návrhu držiteľa povolenia na uvedenie na trh v čase konania o postúpenej veci koordinačnej skupiny CMDh výbor CHMP počas konania o postúpenej veci preskúmal protokol pre prospektívnu pozorovaciu štúdiu zameranú na hodnotenie odporúčaní týkajúcich sa predpisovania lieku Mifepristone Linepharma na predčasné ukončenie tehotenstva. Tento protokol bol vypracovaný s cieľom poskytnúť ďalšie uistenie o bezpečnosti a účinnosti lieku. Výbor CHMP však vyjadril niektoré zostávajúce obavy v súvislosti s požadovaným výskumom potenciálneho rizika nesprávneho použitia mifepristónu, a to buď užitím vyššej dávky alebo kombinácie s iným analógom prostaglandínu, ako je gemeprost podaný do vagíny. Výbor CHMP tiež vzniesol niektoré ďalšie konkrétne metodologické pripomienky, napríklad v súvislosti s reprezentatívnosťou predpisujúcich osôb, veľkosťou vzorky a kritériami zaradenia. Výbor CHMP sa preto domnieva, že podmienkou povolenia na uvedenie na trh má byť predloženie revidovaného protokolu na konečné schválenie príslušným vnútroštátnym orgánom pred začiatkom klinického skúšania.

Záver

Žiadosť týkajúca sa lieku Mifepristone Linepharma je predložená ako hybridná žiadosť. Dávkovanie sa líši od dávkovania referenčného lieku Mifegyne. V porovnaní s liekom Mifegyne, ktorý možno podať vo vysokej dávke 600 mg alebo nižšej dávke 200 mg, bola v prvej etape postupu vzájomného uznávania

pre liek Mifepristone Linepharma schválená len nižšia dávka 200 mg a táto dávka bola navrhnutá aj v súčasnom opakovanom postupe vzájomného uznávania.

Vzhľadom na to, že liek Mifepristone Linepharma sa podáva len raz ako jedna dávka 200 mg, sa výbor CHMP domnieva, že poskytnuté klinické údaje podporujú záver, že mierne vyššia hodnota parametra C_{max} neovplyvní účinnosť a bezpečnosť lieku Mifepristone Linepharma.

Výbor CHMP však usudzuje, že sa nemá podávať vyššia dávka lieku Mifepristone Linepharma ako 200 mg a že táto skutočnosť má byť jasne uvedená v písomnej informácii pre používateľov. Podmienkou povolenia na uvedenie na trh je uskutočnenie prospektívnej pozorovacej štúdie zameranej na hodnotenie odporúčaní týkajúcich sa predpisovania lieku Mifepristone Linepharma na predčasné ukončenie tehotenstva. Výbor CHMP sa domnieva, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh má pred začiatkom klinického skúšania predložiť revidovaný protokol na konečné schválenie príslušným vnútroštátnym orgánom.

Na základe vyššie uvedených skutočností výbor CHMP usudzuje, že predložené štúdie dostatočne preukázali celkový profil účinnosti a bezpečnosti lieku Mifepristone Linepharma, a dospel preto k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Mifepristone Linepharma pre indikáciu *„lekárske ukončenie rozvíjajúceho sa vnútromaternicového tehotenstva v sekvenčnej kombinácii s analógom prostaglandínu do 63 dní od amenorey“* uvedenú v žiadosti je priaznivý.

Odôvodnenie pozitívneho stanoviska podliehajúceho splneniu podmienky pre povolenie na uvedenie na trh a zmene a doplneniu súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov

Kedže

- výbor zvážil oznámenie o konaní o postúpenej veci iniciovanom Francúzskom podľa článku 29 ods. 4 smernice Rady 2001/83/ES;
- výbor preskúmal všetky dostupné údaje predložené držiteľom povolenia na uvedenie na trh na riešenie potenciálneho vážneho rizika pre verejné zdravie, najmä pokiaľ ide o účinnosť a bezpečnosť režimu podávania lieku Mifepristone Linepharma v dávke 200 mg;
- výbor usúdil, že predložené štúdie potvrdzujú celkovú účinnosť a bezpečnosť;
- výbor CHMP sa domnieva, že sa nemá podávať vyššia dávka ako 200 mg a že táto skutočnosť má byť jasne uvedená v písomnej informácii pre používateľov. Okrem toho sa má uskutočniť prospektívna pozorovacia štúdia zameraná na hodnotenie odporúčaní týkajúcich sa predpisovania lieku Mifepristone Linepharma na predčasné ukončenie tehotenstva;
- výbor preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Mifepristone Linepharma pre indikáciu uvedenú v žiadosti je priaznivý,

výbor CHMP odporučil vydať povolenie na uvedenie na trh podliehajúce splneniu odporúčanej podmienky v súvislosti s bezpečným a účinným používaním lieku, ktorá je uvedená v prílohe IV a pre ktorú sú zmenené a doplnené časti charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov uvedené v prílohe III pre liek Mifepristone Linepharma a súvisiace názvy (pozri prílohu I).