

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Den 17 september 2014 lämnade Gedeon Richter Plc in en ansökan om en typ II-ändring via förfarandet för ömsesidigt erkännande, gällande Levonelle och associerade namn (UK/H/0803/001/II/022). Referensmedlemsstat var Storbritannien. Berörda medlemsstater var: Belgien, Frankrike, Grekland, Irland, Island, Italien, Litauen, Luxemburg, Nederländerna, Norge, Polen, Portugal, Spanien, Sverige, Tjeckien, Tyskland och Österrike.

Företagets ansökan avsåg tillägg av efavirenz till förteckningen över läkemedel som interagerar med levonorgestrel (LNG) i produktresumén och bipacksedeln för Levonelle tabletter 1 500 mikrogram.

Typ II-ändringen inleddes den 17 september 2014. Samtliga medlemsstater instämde i att det föreligger en kliniskt relevant interaktion. Några var dock tveksamma till rekommendationen om hur interaktionen skulle hanteras. Förfarandet hänsköts därför den 17 juni 2015 av Storbritannien till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande - humanläkemedel (CMD(h)), i enlighet med artikel 13.1, punkt 1, i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008. CMD(h):s 60 dagar långa förfarande inleddes den 3 augusti 2015. Dag 60 i CMD(h):s förfarande inföll den 1 oktober 2015, då en slutlig ständpunkt nåddes av de flesta av medlemsstaterna utom Italien. Eftersom man inte kom överens hänsköts ärendet till CHMP.

Den 1 oktober 2015 inledde Storbritannien i egenskap av referensmedlemsstat ett hänskjutningsärende i enlighet med artikel 13.2 i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008. CHMP ombads att avge ett yttrande om huruvida en dubbel dos LNG 1 500 mikrogram skulle vara lämpligt som akutpreventivmedel efter oskyddat samlag eller misslyckad preventivmetod, för patienter som samtidigt tar inducerare av leverenzym. Detta gällde i synnerhet kvinnor som inte vill eller inte kan använda icke-hormonella metoder som t.ex. kopparspiral.

Förfarandet avser endast Levonelle och associerade namn som har godkänts i EU som akutpreventivmedel. Levonelle 1 500 mikrogram och associerade namn utgörs av en enda tablett.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

CHMP gick igenom samtliga data från kliniska studier, publicerad litteratur, erfarenheter efter marknadsintroduktionen, inklusive skriftliga svar som inkommit från innehavaren av godkännandet för försäljning, liksom resultat från en skriftlig förfrågan till patienter, konsumenter och hälso- och sjukvårdspersonal i EU. Slutsatserna sammanfattas nedan.

(i) Lägre plasmanivå med efavirenz och andra enzyminducerare

I en överkorsningsstudie utförd av Carten et al. (2012)¹, hade man en kliniskt relevant dos efavirenz och populationsstorlek som var rimlig för en läkemedelsinteraktionsstudie. Trots några avvikelser totalt sett visade resultatet en konsekvent och tydlig minskning till ungefär halva LNG-nivån i plasma vid samtidig administrering av efavirenz. Sänkning av AUC₀₋₁₂ för LNG var >40 % hos 90 % av kvinnorna. Dessutom sjönk LNG-nivåerna med motsvarande grad när LNG administrerades via p-stavar hos användare av efavirenz, i en jämförelse med hiv-positiva kvinnor som ännu inte behövde antiretroviral behandling. Sammantaget visar detta att efavirenz effekt har bedömts på ett tillförlitligt sätt¹.

Frågan uppkom om det var relevant att dela upp dosen på det sätt som gjorts i studien¹ när det avsåg den nu godkända enkeldosen av LNG. Begränsade data med en 6 mg-dos LNG visar på högre C_{max} än

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 pages

med 1,5 mg. Detta tyder på att ingen mättnad av LNG-upptaget sker vid den standarddos som används som akutpreventivmedel. Det främsta exponeringsmättet, AUC, har dessutom i allmänhet visat² sig vara dosproportionellt. Slutligen var den dosregim som användes¹ den tidigare godkända doseringen av Levonelle, som hade ändrats till en enkeldos om 1 500 mikrogram efter att man visat att $AUC_{0-\infty}$ gav samma exponering och att det inte fanns några skillnader i effektivitet eller säkerhet mellan LNG 2 x 750 mikrogram-tabletter (med 12 timmars intervall) och LNG 1 500 mikrogram-tabletter taget som en enkeldos.

CHMP anser därför att resultaten av ovan nämnda studie¹ ska gälla på samma sätt för LNG som akutpreventivmedel när det tas som en enkeldos om 1 500 mikrogram.

Det finns inga specifika data om interaktioner med andra enzyminducerare och LNG i doser som används som akutpreventivmedel. I studier efter 14 dagars behandling med johannesört fann man emellertid motsvarande sänkning av AUC på >50 % för midazolam och alprazolam när dessa användes för att undersöka CYP3A4-aktivitet. Man har även noterat minskad exponering av LNG-komponenten i kombinationspreventivmedel vid användning av flera enzyminducerare: AUC för LNG minskade med 36 till 47 % med oxkarbazepin, med 40 till 46 % med karbamazepin, med 42 % med fenytoin, med 37 % med eslikarbazepin och med 40 % med perampandel.

(ii) Den kliniska betydelsen av sänkt LNG i plasma

CHMP konstaterade att det endast finns begränsade kliniska data om dålig effekt av LNG-innehållande preventivmedel vid samtidig användning av CYP3A4-inducerare, som skulle göra det möjligt att bedöma den kliniska betydelsen av sänkta LNG-nivåer i plasma vid användning som akutpreventivmedel.

Data om huruvida lägre LNG-nivåer ändå kan vara effektiva akutpreventivmedel är också begränsade. I en liten studie (n=58 kvinnor, överkorsningsstudie) fann man att effekten av 750 respektive 1 500 mikrogram LNG var jämförbar om man använde avbruten ägglossning som effektmått³ när LNG togs under follikelfasen, dvs. före ägglossningen.

I två parallellgruppsstudier undersöktes preventiveffekten vid lägre doser LNG. I den ena studien med 361 kvinnor sågs graviditetsfrekvens (ej justerad) när LNG-tabletterna togs 8 timmar efter oskyddat samlag, i två olika beredningar av LNG-tabletter 750 mikrogram som inte var bioekvivalenta. I den andra studien undersöktes preventiveffekten av LNG-doser på upp till 400 mikrogram, som togs 3 timmar efter oskyddat samlag av totalt 4 631 kvinnor. Den största gruppen, där 2 801 kvinnor ingick, fick 400 mikrogram. 71 % fick läkemedlet i >6 månader och 48 % fick det i >12 månader. I gruppen som fick LNG 400 mikrogram blev 75 kvinnor gravida, vilket motsvarar en misslyckandefrekvens på 3,52 % och en frekvens för misslyckad preventivmetod på 1,69 %. Den nu godkända dosen på 1 500 mikrogram ingick inte i någon av studierna av preventiveffekten varför någon direkt jämförelse inte är möjlig. Båda studierna av preventiveffekten som beskrivs här krävde eller tillät upprepad användning av LNG under cykeln och dessa studier undersökte preventiveffekten när LNG användes inom 3 eller 8 timmar efter oskyddat samlag och inte när det användes enligt nu gällande regim, dvs. inom 72 timmar efter oskyddat samlag. Detta är viktigt eftersom effekten av LNG använt som akutpreventivmedel minskar med tiden efter oskyddat samlag: från 95 % om kvinnan börjar ta det inom 24 timmar till 58 % om hon börjar ta det efter 48–72 timmar. Man vet i dagsläget inte vilken dos som är den lägsta effektiva dosen av LNG som akutpreventivmedel.

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

Vid undersökning av andra former av LNG-innehållande preventivmedel ser man ett konsekvent mönster av försämrad preventiveffekt antingen i form av mellanblödningar, ägglossning eller graviditet vid lägre LNG-nivåer i plasma, när enzyminducerare används samtidigt. I en 48-veckorsstudie på kvinnor med LNG-implantat (stavar) som använde efavirenz sågs tre oönskade graviditeter. Innehavaren av godkännande för försäljning har i sin databas sex rapporter efter godkännandet för försäljning om misslyckad antikonception efter användning av johannesört, en annan enzyminducerare.

Det finns få rapporter om läkemedelsbiverkningar i form av misslyckad antikonception vid användning av LNG som akutpreventivmedel och samtidigt enzyminducerare, och ingen som specifikt gäller efavirenz, men detta har sannolikt samband med en betydande underrapportering om dålig effekt i allmänhet, när man beaktar den förväntade misslyckandefrekvensen och den vitt spridda användningen av LNG som akutpreventivmedel. Skälen till underrapporteringen är okända men det kan bero på att man förväntar sig sämre effekt än av andra preventivmedel.

Den lägre effekten på grund av minskade plasmanivåer av LNG i preventivmedel som inte är för akutanvändning, kan förväntas leda till en större risk för graviditet. Detta återspeglas i kliniska riktlinjer och i produktinformationen till hormonella preventivmedel, där man rekommenderar att extra eller alternativa preventivmedel används.

CHMP förstod att plasmaexponeringen varierar hos olika kvinnor, men data från studier av kombinerade hormonella preventivmedel har visat att plasmanivån av LNG är konsekvent lägre vid samtidig användning av inducerare av leverenzym, främst inducerare av CYP3A4-enzym. Den nyare studien av LNG-innehållande akutpreventivmedel¹ visade att samtidig administrering av efavirenz minskar plasmanivån av LNG (AUC) med cirka 50 %. Den lägsta effektiva LNG-dosen för akutprevention har inte fastställts, men det är viktigt att bevara en viss marginal för effekten av preventivmedlen hos användare av enzyminducerare.

(iii) Behandlingsalternativ – Dosökning/annan behandling

För närvarande innehåller produktresumén och bipacksedeln för Levonelle 1 500 mikrogram och associerade namn en förteckning över ett antal enzyminducerare som kan påverka preventiveffekten, men ger ingen information om hur stor effekten är och inte några råd om hur interaktionen kan hanteras, annat än att kvinnan ska informera sin läkare. Alla specialistkliniker känner kanske inte till vikten av interaktioner och kvinnorna litar på specialistklinikens råd. CHMP ansåg därför att tydliga rekommendationer i produktresumén om hur dessa interaktioner ska behandlas krävs från alla tillverkare av akutpreventivmedel.

Produktresuméer för vanliga preventivmedel som innehåller LNG rekommenderar att man använder en extra eller alternativ preventivmetod, beroende på hur länge man använt enzyminducerare.

Det är allmänt accepterat att en kvinna som använder enzyminducerare helst ska använda en metod som inte påverkas av interaktionen. Faktum är att dess kvinnor egentligen inte skulle behöva använda akutpreventivmedel. Detta är dock inte realistiskt i alla situationer. Det finns i dag två andra typer av akutpreventivmedel, nämligen ulipristalacetat och kopparspiral. I produktinformationen till ulipristalacetat rekommenderas att man inte använder enzyminducerare på grund av den ökade nedbrytningen. Att sätta in en kopparspiral kräver utbildning, och alternativet är kanske inte tillgängligt, lämpligt eller acceptabelt för alla kvinnor. Dessutom måste kvinnan först vara medveten om vilka risker som finns med läkemedel som interagerar med LNG. CHMP drog därför slutsatsen att det behövs snabb och tydlig information om kliniskt relevanta interaktioner.

En del av informationen till kvinnorna handlar om dosjustering för att motverka de lägre plasmanivåerna av LNG när efavirenz och andra enzyminducerande läkemedel används. Med utgångspunkt i de data som fanns föreslogs användning av dubbel dos LNG vid användning som

akutpreventivmedel, under och i 4 veckor efter behandling med någon av de enzyminducerare som räknas upp i produktresumén för denna produkt. Därför rekommenderas dubbel dos av LNG som akutpreventivmedel för kvinnor som använder efavirenz eller andra enzyminducerare. Kopparspiral kan användas i upp till 5 dagar efter oskyddat samlag, men detta är inte ett alternativ för alla kvinnor. Skälen kan vara medicinska (t.ex. spiral som nyligen stötts ut eller perforerat, återkommande vaginala infektioner, ökad blödningsrisk vilket inte är önskvärt för kvinnor med hiv), eller praktiska (saknas utbildad sjukvårdspersonal) eller personliga (t.ex. kvinnor som inte har någon långvarig relation vid det oskyddade samlaget). Beslutet om huruvida en kopparspiral är lämpligt eller inte för en kvinna bör vara ett kliniskt beslut som tar hänsyn till hennes personliga omständigheter.

CHMP ansåg att möjligheten att ta en dubbel dos kanske inte är tillräckligt för att fullt ut kompensera för effekterna av starka enzyminducerare. Även om detta problem fortfarande finns, skulle en dubbel dos ändå ge högre LNG-nivåer i plasma än med den nu gällande doseringen och därmed minska risken för att preventivåtgärden skulle misslyckas. I en nyare publikation om en liten PK-studie⁴ på överviktiga kvinnor som jämfördes med kvinnor med normalt BMI fann man att C_{max} och $AUC_{(0-2.5h)}$ för totalt LNG dubblerades när en dubbel dos LNG som akutpreventivmedel (3 000 mikrogram LNG) användes. Även om denna studie inte gällde enzyminducerare visar den ändå att linjäriteten för C_{max} bibehålls upp till 3 mg LNG.

Omvänt kan en dubbel dos överkompensera för effekterna av mindre starka enzyminducerare. I det här fallet är dock exponeringen för LNG lägre än för en kvinna som tar en dubbel dos (dvs. 3 mg LNG) utan att samtidigt ta en enzyminducerare. Icke-kliniska data, en prospektiv kohortstudie där man undersökte graviditetsutfallet efter att LNG som akutpreventivmedel misslyckats, och data från rapporter om överdosering efter utsläppandet på marknaden, tyder alla på att överdosering (engångshändelse eller någon gång då och då) inte ger några allvarliga biverkningar. Inga nya farhågor avseende säkerheten restes. Säkerhetsproblem i form av överkompensation för svagare enzyminducerare verkar därför osannolika.

Sammanfattningsvis instämde CHMP i att även om kopparspiral kan vara det bästa alternativet som akutpreventivmedel när enzyminducerare används samtidigt, är rekommendationen om dubbel dos ett praktiskt alternativ för att minska misslyckad antikonception hos kvinnor som inte kan eller vill använda kopparspiral, utan några kända signifikanta säkerhetsproblem. De föreslagna ändringarna i produktresumén och bipacksedeln tar på lämpligt sätt upp alla farhågor.

(iv) Information till hälso- och sjukvårdspersonal samt patienter om dubbel dos som akutpreventivmedel

CHMP har tagit upp risken för medicineringsfel med receptfria läkemedel (t.ex. att patienterna inte tar dubbel dos eftersom de inte känner till möjligheten). Hälso- och sjukvårdspersonal och patienter måste få information om interaktioner och vilka rekommendationer som gäller. Någon specifik utbildning anses inte behövas för hälso- och sjukvårdspersonal, utan snarare bör ett brev till hälso- och sjukvården (DHPC) skickas som informerar speciellt om den ändrade ordinationen. CHMP rekommenderade att nationella behöriga myndigheter, via sina vanliga kommunikationsvägar med hälso- och sjukvården, skulle göra upp huvuddragen för ändringarna i produktresumén och skälen till dessa.

CHMP menade också att anvisningarna om ändrad dos för patienter som använder enzyminducerare skulle ingå i bipacksedeln och även markeras på produktens ytterkartong, eftersom informationen behövs före inköpet av läkemedlet för att man ska få rätt antal förpackningar. CHMP rekommenderade

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.

därför att informationen skulle förbättras genom att effekten av enzyminducerare läggs till direkt efter de vanliga doseringsanvisningarna på samma sida på kartongen.

På detta vis vill CHMP se till att doseringsanvisningarna blir så tydliga som möjligt, både på ytterkartongen och på bipacksedeln, för att man ska kunna fortsätta erbjuda läkemedlet receptfritt utan att öka risken för medicineringsfel. För att kunna bedöma effektiviteten och förståelsen av denna information i produktinformationen tillfrågades patient- och konsumentorganisationer och relevant hälso- och sjukvårdspersonal. Svar inkom från hela EU. Svaren visade att majoriteten av de potentiella användarna, med hjälp av denna information, förstod när man bör ta en enkeldos och när man bör ta en dubbeldos på grund av samtidiga eller nyligen använda interagerande läkemedel. Alternativt förstod de när de skulle fråga hälso- och sjukvårdspersonal om råd. Svaren visade också att kunskaperna om interaktioner med LNG när det användes som akutpreventivmedel var dåliga. Det behövs därför proaktiva nationella åtgärder till följd av resultatet av denna översyn. Av denna anledning har CHMP diskuterat de viktigaste delarna i informationen till hälso- och sjukvårdspersonal och patienter för att underlätta kommunikationen på nationell nivå.

Eftersom de vetenskapliga slutsatserna av denna granskning även gäller LNG-produkter med 750 mikrogram använda som akutpreventivmedel, ska innehavarna av godkännandena för försäljning följa denna rekommendation och tillämpa de vetenskapliga slutsatserna även på de produkterna.

Om andra LNG-innehållande läkemedel med koncentrationen 750 eller 1 500 mikrogram som är indicerade som akutpreventivmedel inte ingår i denna utvärdering men just nu är godkända i EU, eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i medlemsstaterna, rekommenderar CHMP att de berörda medlemsstaterna tar lämplig hänsyn till dessa vetenskapliga slutsatser.

Kommittén ansåg avslutningsvis att nytta-riskförhållandet för Levonelle 1 500 mikrogram och associerade läkemedel fortfarande är gynnsamt under förutsättning att de överenskomna ändringarna i produktinformationen genomförs.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är som följer:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsärendet enligt artikel 13.2 i förordning nr 1234/2008.
- Kommittén granskade alla tillgängliga data från kliniska studier, publicerad litteratur, erfarenheter efter marknadsintroduktionen, samt svar från innehavaren av godkännande för försäljning, som stöder effekt och säkerhet hos Levonelle 1 500 mikrogram och associerade namn när det gäller interaktion med efavirenz. Kommittén gick även igenom data om andra inducerare av leverenzymmer såsom barbiturater och andra läkemedel mot epilepsi, läkemedel mot tuberkulos t.ex. rifampicin, samt naturläkemedel som innehåller johannesört.
- Kommittén tog även hänsyn till skrivelser från konsumenter, patienter och hälso- och sjukvårdspersonal innan man rekommenderade förändringen i produktinformationen.
- Med tanke på tillgängliga data om Levonelle 1 500 mikrogram och associerade namn, fann CHMP att information ska finnas om effekten av efavirenz och andra inducerare av leverenzymmer, när dessa tas samtidigt eller under 4 veckor efter att behandling med någon enzyminducerare har upphört. För att hantera effekten av denna interaktion är det särskilt viktigt att ändringarna i produktinformationen omfattar en rekommendation om dubbel dos Levonelle 1 500 mikrogram och associerade namn om kopparspiral inte är lämpligt eller inte tillgängligt.

Kommittén fann därför att nytta-riskförhållandet för Levonelle 1 500 mikrogram och associerade namn är fortsatt gynnsamt under förutsättning att de överenskomna ändringarna görs i produktinformationen.

Kommittén rekommenderar därför ändringar i villkoren för godkännandena för försäljning av Levonelle 1 500 mikrogram och associerade namn.