

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Escapelle 1,5 mg raspadljiva tableta za usta (levonorgestrel)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Escapelle raspadljive tablete za usta ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka.

Detaljne upute o primjeni ovog lijeka, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

#### **Što je lijek Escapelle raspadljiva tableta za usta i za što se koristi?**

Escapelle je tableta za hitnu kontracepciju namijenjena za primjenu u odraslih žena i adolescentica u dobi iznad 16 godina koja se može primijeniti unutar 72 sata (3 dana) nakon nezaštićenog spolnog odnosa ili zatajenja uobičajene kontracepcijske metode.

Escapelle sadrži levonorgestrel, sintetičku djelatnu tvar sličnu hormonu. Sprječava približno 85% očekivanih trudnoća ako se uzme unutar 72 sata nakon nezaštićenog spolnog odnosa. Ne sprječava trudnoću uvijek, te je učinkovitiji ako se uzme što je prije moguće nakon nezaštićenog spolnog odnosa. Bolje ga je uzeti unutar 12 sati, nego čekati do trećeg dana.

#### **Kako djeluje lijek Escapelle raspadljiva tableta za usta?**

Smatra se da Escapelle djeluje:

- sprječavajući oslobađanje jajašca iz jajnika (ovulaciju);
- sprječavajući oplodnju već oslobođenog jajašca.

Escapelle može spriječiti trudnoću samo ako se uzme unutar 72 sata nakon nezaštićenog spolnog odnosa.

Escapelle ne djeluje ako je osoba već trudna.

Ukoliko osoba stupi u nezaštićeni spolni odnos nakon uzimanja tablete Escapelle, ona neće spriječiti trudnoću.

Escapelle nije namijenjen za primjenu prije prve menstruacije (menarhe).

#### **Kako se primjenjuje lijek Escapelle raspadljiva tableta za usta?**

Tabletu je potrebno uzeti što prije, po mogućnosti unutar 12 sati, i nikako ne kasnije od 72 sata (3 dana) nakon što je osoba imala nezaštićeni spolni odnos. Ne smije se odgađati uzimanje tablete. Tableta najbolje djeluje kada se uzme što prije nakon nezaštićenog spolnog odnosa. Ona može spriječiti trudnoću samo ako se uzme unutar 72 sata nakon nezaštićenog spolnog odnosa.

Escapelle se može uzeti u bilo koje vrijeme menstrualnog ciklusa, uz uvjet da osoba nije trudna ili da ne smatra da bi mogla biti trudna. Tabletu je potrebno istisnuti iz blistera sa

suhim rukama. Escapelle treba otopiti na jeziku i progutati sa slinom. Tableta se ne smije žvakati.

Ako osoba povraća unutar 3 sata od uzimanja tablete, mora uzeti još jednu tabletu te se obratiti ljekarniku, liječniku, medicinskoj sestri ili savjetovalištu za planiranje obitelji kako bi dobila savjet.

Preporučuje se posjetiti liječnika oko tri tjedna nakon što je osoba uzela Escapelle, kako bi se potvrdilo da je lijek djelovao.

Za detaljne informacije o doziranju, putu i načinu primjene i trajanju liječenja potrebno je pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se bez recepta, u ljekarni.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Escapelle raspadljiva tableta za usta?**

Zahtjev za davanje odobrenja za lijek Escapelle raspadljiva tableta za usta podnesen je kao proširenje („*extension*“) inicijalnog odobrenja lijeka u RH Escapelle 1,5 mg tableta.

U svrhu dokaza djelotvornosti i sigurnosti lijeka prihvaćena je ocjena iz davanja odobrenja lijeku Escapelle 1,5 mg tableta, a u svrhu ekstrapolacije tih kliničkih podataka na predmetnu formulaciju lijeka (raspadljiva tableta za usta) dostavljeni su rezultati komparativnog kliničkog ispitivanja bioraspoloživosti, provedenog s navedenim formulacijama.

Escapelle raspadljive tablete za usta ocijenjen je kao siguran i djelotvoran lijek.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Escapelle raspadljiva tableta za usta?**

Kao i svi drugi lijekovi, Escapelle raspadljiva tableta za usta mogu izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) koja se mogu javiti pri primjeni lijeka Escapelle raspadljive tablete za usta su mučnina, nepravilno krvarenje u vremenu do sljedeće menstruacije, bolovi u donjem dijelu trbuha, umor i glavobolja.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u dijelu 4. upute o lijeku.

### **Na koji način je odobren lijek Escapelle raspadljiva tableta za usta?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Escapelle raspadljiva tableta za usta odgovarajuće farmaceutske kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti te da je korist primjene lijeka Escapelle veća od rizika. Sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) dano je odobrenje za stavljanje predmetnog lijeka u promet.

### **Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Escapelle raspadljiva tableta za usta?**

Kako bi se osiguralo da se lijek Escapelle raspadljiva tableta za usta koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije

uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Escapelle raspadljiva tableta za usta, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

#### **Ostale informacije o lijeku Escapelle raspadljiva tableta za usta**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Escapelle 1,5 mg raspadljiva tableta za usta u promet u Republici Hrvatskoj dano je 17. siječnja 2022. godine.

Rješenje je dano kao proširenje odobrenja lijeka Escapelle 1,5 mg tablete.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Escapelle raspadljiva tableta za usta, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u ožujku 2022.

# **Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

## **Znanstvena rasprava**

**Escapelle 1,5 mg raspadljiva tableta za usta  
(levonorgestrel)**

**Datum: Ožujak 2022.**

## I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Escapelle 1,5 mg raspadljiva tableta za usta, nositelja odobrenja Gedeon Richter Plc, Mađarska, dana 17. siječnja 2022. godine.

Lijek je namijenjen za hitnu kontracepciju unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa ili zatajenja kontracepcijske metode.

Lijek je namijenjen za primjenu u odraslih žena i adolescentica u dobi iznad 16 godina.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Točan mehanizam djelovanja levonorgestrela, kao lijeka za hitnu kontracepciju, nije poznat. Pretpostavlja se da levonorgestrel pri preporučenoj shemi uzimanja djeluje uglavnom sprječavajući ovulaciju i oplodnju, ako se spolni odnos dogodio u preovulacijskoj fazi, kada su izgledi za oplodnju najveći. Levonorgestrel više nije učinkovit kada započne proces implantacije.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Escapelle 1,5 mg raspadljiva tableta za usta dano je na temelju članka 26. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.), tj. na temelju cjelovite dokumentacije s obzirom da sadrži poznatu djelatnu tvar.

Lijek Escapelle 1,5 mg raspadljiva tableta za usta odobren je kao proširenje odobrenja prethodno odobrenog lijeka Escapelle 1,5 mg tableta istog nositelja odobrenja.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na odobrenim podacima koji su pozitivno ocjenjeni u sklopu ocjene inicijalnog zahtjeva za odobrenje lijeka Escapelle 1,5 mg tableta te novim kliničkim podacima koji se odnose na razvoj novog farmaceutskog oblika.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Jedna Escapelle 1,5 mg raspadljiva tableta za usta sadrži 1,5 mg levonorgestrela. Tablete su pakirane u prozirni PVC//Al blister. Svaki blister stavljen je u troslojnu PET/Al/PE vrećicu. Blister u vrećici je pakiran u kartonsku kutiju s priloženom uputom o lijeku. Pakiranje sadrži jednu raspadljivu tabletu za usta.

Pomoćne tvari u lijeku su manitol (E421), prethodno gelirani kukuruzni škrob, djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza, krosповidon tip B, natrijev stearilfumarat, smjesa Opadry orange 03A230010 (hipromeloza 2910, titanijev dioksid (E171), boja Sunset yellow FCF Aluminium Lake (E110), žuti željezov oksid (E172), boja Indigo carmine Aluminium Lake (E132)), bezvodni koloidni silicijev dioksid, aspartam (E951), aroma naranče (kukuruzni maltodekstrin, aroma,  $\alpha$ -tokoferol (E307)).

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar levonorgestrel opisana je u Europskoj farmakopeji (Ph.Eur.). Levonorgestrel je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, bez mirisa.

Za djelatnu tvar korištena je CEP procedura proizvođača djelatne tvari te je HALMED-u dostavljena Ovjernica za proizvođača levonorgestrel. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođač djelatne tvari može aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač lijeka se poziva na Ovjernicu.

U proizvodnji lijeka koristi se mikronizirani levonorgestrel. Dostavljeni su odgovarajući podaci vezani uz postupak mikronizacije djelatne tvari na mjestu proizvodnje djelatne tvari.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar u skladu je s Ph.Eur monografijom i CEP-om uz dodatno ispitivanje raspodjele veličine čestica. Za ispitivanje djelatne tvari, proizvođač lijeka koristi Ph.Eur metode, metodu priloženu uz CEP za ispitivanje ostalih otapala te *in house* metodu za ispitivanje raspodjele veličine čestica za koju su dostavljeni odgovarajući podaci.

Dostavljeni su rezultati analiza za tri serije levonorgestrela. Svi rezultati su unutar postavljenih granica i međusobno usporedivi.

Ovjernica Ph. Eur. propisuje period retestiranja levonorgestrela od 5 godina uz čuvanje u opisanom spremniku.

## II.3 Lijek

Escapelle raspadljiva tableta za usta je okrugla tableta promjera 6 mm, bikonveksna, blijedo narančaste boje s tamnijim mrljama i blagim mirisom naranče.

G

Na jednoj strani tablete je otisnuta oznaka "C3", s druge strane tableta je bez oznaka.

Farmaceutski oblik lijeka je raspadljiva tableta za usta. Udio djelatne tvari u formulaciji je nizak (1.5 %) te se lijek, u skladu s *Annex 2, Guideline on process validation for finished products* smatra nestandardnim farmaceutskim oblikom. Svrha razvoja lijeka je bila razviti lijek bioekvivalentan referentnom lijeku Levonorgestrel 1.5 mg tableta (istog proizvođača/nositelja odobrenja), ali u farmaceutskom obliku raspadljive tablete za usta, ugodnog okusa da bi se omogućila jednostavnija primjena lijeka bez tekućine. Razvoj formulacije kao i razvoj proizvodnog postupka su odgovarajuće opisani.

Odgovarajuće su opisani razvoj metode za ispitivanje oslobađanja djelatne tvari kao i obrazloženje o izboru QC metode. Provedeno je ispitivanje bioekvivalencije između serije referentnog (Escapelle® 1.5 mg tableta) i ispitivanog lijeka. Kao potpora BE studiji priloženi su usporedni profili oslobađanja BE serija u 4 medija (QC, pH 1.2, pH 4.5 i pH 6.8) koji pokazuju da profili nisu slični u nijednom ispitanom mediju (faktor sličnosti  $f_2$  u svim medijima manji od 50) što je odgovarajuće obrazloženo s obzirom na razlike u farmaceutskom obliku i veće razlike u pomoćnim tvarima.

Proizvodni postupak odgovarajuće je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Proizvodni postupak se sastoji od koraka granulacije s prosijavanjem, prosijavanja ekstragranularnih materijala u više koraka, miješanja finalnog blenda, komprimiranja i pakiranja. Proizvodni postupak je opisan narativno i u obliku *flow* dijagrama, navedena je osnovna proizvodna oprema. Priloženi su podaci o validaciji proizvodnog postupka na 3 pilot serije proizvodne veličine.

Zahtjevi kakvoće za puštanje u promet i u roku valjanosti su jednaki, izuzev granica za onečišćenja.

Identifikacija djelatne tvari provodi se s 2 metode (UHPLC s UV detektorom – vrijeme retencije i UV spektr) u skladu s ICH Q6A. Zahtjevi za ujednačenost doznih jedinica, raspadljivost i mikrobiološku kakvoću su postavljeni u skladu s Ph. Eur.

Predložene granice za sadržaj levonorgestrela tijekom roka valjanosti od 95,0-105,0% prihvatljive su bez dodatnih obrazloženja.

Postavljena granica u roku valjanosti od 0.5 % za specificirana i za nespecificirana onečišćenja je u skladu s ICH Q3B (granica identifikacije 0.5%, granica kvalifikacije 1,0%).

Priloženi su odgovarajući opisi analitičkih metoda i podaci o validaciji metoda.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti u predloženom pakiranju za 3 serije laboratorijske veličine (24 mj. na 25 °C/ 60 % RH i 30 °C/ 75 % RH + 6 mj. 40 °C/ 75 % RH) i 3 serije proizvodne veličine (6 mj. na svim uvjetima). Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 3 godina, uz čuvanje u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Dodatno je provedeno ispitivanje fotostabilnosti u skladu s smjernicom ICH Q1B kojim je potvrđena fotostabilnost lijeka.

### III. NEKLINIČKI PODACI

#### III.1 Uvod

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva levonorgestrela su dobro poznata. Nekliničko ekspertno izvješće sadrži kratku rekapitulaciju podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene levonorgestrela kod različitih životinjskih vrsta. Kako je predmetni lijek prijavljen kao proširenje odobrenja (*line extension*) lijeka za čije odobrenje su rađena ispitivanja, dostavljena dokumentacija podupire predloženu zakonsku osnovu.

#### III.2 Farmakologija

Lijek sadrži poznatu djelatnu tvar koja je u kliničkoj primjeni za predloženu indikaciju više od 20 godina.

U ekspertnom nekliničkom izvješću ukratko su prikazani literaturni podaci s opisom *in vitro* i *in vivo* (kunići, štakori i miševi) učinaka djelatne tvari.

Neklinički ekspert navodi da, u korelaciji s rezultatima *in vitro* ispitivanja, rezultati *in vivo* ispitivanja provedenih u kunića, štakora i miševa primjenom oralnih i subkutanih doza levonorgestrela potvrđuju stimulaciju proliferacije endometrija, inhibiciju ovulacije, povećanje težine maternice te antiestrogene učinke na vaginu i maternicu (djeluje kao progesteron).

Rezultati ispitivanja kontraceptivnog učinka levonorgestrela u ljudi ukazuju da primjena jedne niske doze levonorgestrela u svrhu hitne kontracepcije uzrokuje blokadu ili odgađanje ovulacije (supresija luteinizirajućeg hormona), a ne inhibiciju implantacije. Nije ustanovljen učinak na migraciju spermija niti morfološke ili molekularne promjene u endometriju. U *in vitro* ispitivanjima levonorgestrel nije interferirao s funkcijom blastocita i implantacijom.

S obzirom da su provedena sva potrebna farmakološka ispitivanja te da se radi o poznatoj djelatnoj tvari, farmakološki dio dokumentacije podupire predloženu zakonsku osnovu i ocjenjuje se prihvatljivim.

#### III.3 Farmakokinetika

Prikazani su podaci ispitivanja farmakokinetike levonorgestrela provedenih u različitim životinjskih vrsta.

##### Apsorpcija

Nakon oralne, intravenske i supkutane primjene štakorima, psima i majmunima, mjerene su koncentracije levonorgestrela u plazmi. Utvrđena je niska relativna bioraspoloživost (9-22%) Peroralno primijenjeni levonorgestrel kod ljudi se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira. Apsolutna oralna bioraspoloživost levonorgestrela iznosi gotovo 100 % primijenjene doze.

##### Raspodjela

U provedenim ispitivanjima najviše koncentracije levonorgestrela kod štakora i kunića utvrđene su u jetri, gastrointestinalnom traktu, masnom tkivu, jajnicima, adrenalnim žljezdama (štakor) i maternici (kunić). Kod kunića je ustanovljen prijelaz placentarne barijere. Levonorgestrel se kod ljudi veže na serumski albumin i na globulin koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG). Samo oko 1,5 % ukupne koncentracije u serumu nalazi se u obliku slobodnog steroida, a 65 % je specifično vezano na SHBG.



### Metabolizam

U provedenim ispitivanjima nakon intravenske primjene norgestrela kunićima u većini tkiva i u urinu ustanovljeni su konjugirani metaboliti.

Biotransformacija se kod ljudi odvija poznatim putovima metabolizma steroida; levonorgestrel se hidrosilira u jetri uglavnom putem CYP3A4, a metaboliti se izlučuju nakon glukuronidacije jetrenim glukuronidaznim enzimima. Farmakološki djelatni metaboliti nisu poznati.

### Izlučivanje

U štakora je 17-30% primijenjene doze izlučeno urinom unutar 24 sata (prosjeak 23% nakon 24 sata). Putem žuči izlučilo se 25% doze nakon 8 sati i 50% nakon 24 sata. Tijekom 4 dana 65% od primijenjene doze nađeno je u fecesu.

Za razliku od štakora, kod kunića se izlučivanje odvija uglavnom putem bubrega. Tijekom 4 dana 75% od primijenjene doze nađeno je u urinu.

Levonorgestrel se kod ljudi ne izlučuje u nepromijenjenom obliku, nego u obliku metabolita. Metaboliti levonorgestrela izlučuju se u približno jednakim omjerima urinom i fecesom. Metaboliti nisu farmakološki aktivni.

## **III.4 Toksikologija**

Neklinički ekspert ističe da se općenito može zaključiti kako jednokratna primjena visoke doze seksualnih hormona u životinja nema značajnije toksične učinke. Njihova toksičnost se uglavnom manifestira nakon dugotrajne primjene, čak i kod niskih doza, uslijed promjena u regulaciji hormona. Vezano uz navedeno, iako je unos progestina u tableti za hitnu kontracepciju relativno viši od onog kod uobičajenih oralnih kontraceptiva, može se zaključiti da oralna primjena jedne doze od 1,5 mg levonorgestrela ne bi trebala predstavljati sigurnosni rizik za korisnika.

### Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza levonorgestrela provedenim na ženkama miševa u trajanju od 3 dana, oralno je primijenjen levonorgestrel u dozama od 0,025, 0,25 i 12,5 mg. Praćeni su parametri: klinički znakovi, mortalitet, tjelesna težina, hematologija, biokemijske pretrage krvi i nalaz razudbe. Biokemijske pretrage krvi pokazale su da kod životinja koje su primile visoku dozu levonorgestrela dolazi do značajnih promjena u sadržaju mokraćne kiseline, glukoze, alkalne fosfataze, ukupnog bilirubina, lipaze, ukupnog kolesterola i kalcija. Kod razudbe su zabilježeni povećanja uterusa i ciste na jajnicima.

U drugim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenim na miševima, štakorima i kunićima, primjena norgestrela nije uzrokovala toksičnost drugih organskih sustava osim reproduktivne toksičnosti. Zabilježeni su cistična i mukozna hiperplazija mukoze cerviksa i vagine i povećanja uterusa. Ovaj nalaz se smatra ekstremnom manifestacijom farmakološkog učinka levonorgestrela uslijed promjena u regulaciji hormona.

U pasa nisu zabilježeni toksični učinci relevantni za sigurnost primjene kod ljudi. Zaključak WHO Toxicology Review Panel je da psi nisu pogodan životinjski model za ispitivanja progestogena.

U provedenim ispitivanjima nisu zabilježeni toksični učinci na bubrežnu funkciju ni histopatologiju jetre, bubrega, adrenalnih žlijezda i hipofizu.

### Genotoksičnost

Temeljem podataka navedenih u ekspertnom nekliničkom izvješću može se zaključiti da levonorgestrela ne uzrokuje genetske mutacije u ispitivanjima na bakterijskim sojevima i stanicama sisavaca, niti aberacije kromosoma *in vitro* u humanim limfocitima i *in vivo* u mišjem mikronukleus testu.

### Kancerogenost

Nema dokaza o povećanom riziku razvoja kancerogenih promjena kod kratkotrajne primjene progestina.

### Reproduktivna i razvojna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti norgestrela i levonorgestrela provedena su u miševa, štakora i kunića. Primijenjene doze bile su 100 puta i 50 puta više od terapijskih doza za ljude. Nisu utvrđeni štetni učinci koji bi upućivali na rizik za kliničku primjenu. Zabilježeni su pobačaji, fetotoksičnost, pre i post implantacijski mortalitet i promjene fertilitetnog indeksa, koji se vežu uz promjene u regulaciji hormona uzrokovane tretmanom. Kod ženskih potomaka štakora opažena je maskulinizacija (virilizacija), što je zabilježeno i kod ispitivanja drugih progestogena kod primjene visokih doza i ne smatra se relevantnim nalazom za kliničku primjenu. Nisu zabilježene malformacije ni učinak na trajanje trudnoće.

U provedenim ispitivanjima reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu utvrđeni štetni učinci koji bi upućivali na rizik za kliničku primjenu. Zabilježeni toksični učinci vežu se uz manifestaciju pojačanog farmakološkog učinka levonorgestrela zbog promjena u regulaciji hormona (primjena srednjih i visokih doza kroz duže razdoblje).

## **III.5 Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)**

Procjenu rizika koji lijek može imati na okoliš priređena je prema smjernici *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr1)*. U fazi I procijenjen je stupanj izloženosti okoliša (površinskih voda) djelatnoj tvari. Za levonorgestrel su izračunate PEC (*predicted effect concentration*) vrijednosti u 4 Evropske države (Francuska, Ujedinjeno kraljestvo, Španjolska i Poljska) temeljem podataka o godišnjoj potrošnji levonorgestrela u periodu od 2015. do 2018. godine. Dostavljeni podaci o potrošnji levonorgestrela ne pokazuju trend rasta. Izračunate PEC vrijednosti su ispod regulatorne granice akcije od 0,01 µg/l.

Kako bi se procijenio specifični rizik od bioakumulacije za levonorgestrel je također izračunata log Kow vrijednost (n-octanol/voda koeficijent). Izračunata je vrijednost 3,55, što je ispod regulatorne granice akcije od >4,5.

Kada su izračunate vrijednosti za oba parametra ispod regulatornih granica akcije, dodatne mjere zaštite okoliša ne smatraju se potrebnima te nije potrebno provesti fazu II ispitivanja. Međutim, kako se levonorgestrel smatra endogenim disruptorom koji se ubrajaju u kategoriju tvari *of very high concern* i za koje je preporučeno provesti fazu II ispitivanja, podnositelj je dostavio obrazloženje o neprovođenju ispitivanja faze II temeljeno na Direktivi 2001/83/EC. U obrazloženju je navedeno da je predmetni lijek drugi farmaceutski oblik prethodno odobrenog lijeka namijenjen za zamjensku terapiju te da se ne očekuje povećanje potrošnje niti veća izloženost okoliša, što potvrđuje priloženim podacima o godišnjoj potrošnji

levonorgestrela u periodu od 2015. do 2018. godine u 4 Evropske države koji ukazuju na trend pada potrošnje.

Obzirom da dostavljeni podaci o potrošnji levonorgestrela ne pokazuju trend rasta, obrazloženje o neprovođenju faze II ispitivanja se može prihvatiti. Dostavljena procjena rizika koju lijek može imati na okoliš je ocjenjena kao prihvatljiva.

### **III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima**

U dostavljenoj nekliničkoj dokumentaciji obuhvaćeni su svi parametri potrebni za ocjenu nekliničkog dijela dokumentacije. Neklinička dokumentacija ocjenjena je kao prihvatljiva.

## IV. KLINIČKI PODACI

### IV.1 Uvod

Zahtjev za davanje odobrenja za lijek Escapelle 1,5 mg raspadljiva tableta za usta podnesen je prema članku 26. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14., 100/18.), tj. kao lijek sa poznatom djelatnom tvari za koji je dostavljena cjelovita dokumentacija.

Dodatno, zahtjev za davanje odobrenja za lijek Escapelle 1,5 mg raspadljiva tableta za usta, podnositelj je podnio kao zahtjev za proširenje nacionalnog odobrenja („*line extension*“) lijeka na Escapelle 1,5 mg tableta sukladno smjernici „*Extension applications in mutual recognition and decentralised procedures member states recommendations, CMDh/069/1999, Rev4 November 2011*“, novi farmaceutski oblik.

Inicijalno odobrenje za Escapelle 1,5 mg tabletu dano je u Republici Hrvatskoj 28.04.2010. nacionalnim postupkom odobravanja sukladno zakonskoj osnovi prema čl. 26. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14., 100/18.), za hitnu kontracepciju unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa ili zatajenja kontracepcijske metode.

Lijek je namijenjen za primjenu u odraslih žena i adolescentica u dobi iznad 16 godina.

Dostavljena dokumentacija izrađena je na način da su u postojeće odobrene podatke, uklopljeni novi klinički podaci koji se odnose na razvoj novog farmaceutskog oblika.

Izvješće kliničkog stručnjaka sadrži kratku rekapitulaciju podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene levonorgestrela kod hitne kontracepcije, temeljem kojih je referentnoj formulaciji ovog lijeka (tableta) dano odobrenje za stavljanje u promet. U svrhu ekstrapolacije tih kliničkih podataka na predmetnu formulaciju lijeka (raspadljiva tableta za usta) dostavljeni su rezultati komparativnog kliničkog ispitivanja bioraspodivnosti, provedenog s navedenim formulacijama.

Pregled podataka o razvoju lijekova za hitnu kontracepciju primjenom levonorgestrela, kao i obrazloženje kliničkog razvoja predmetnog lijeka u Izvješću kliničkog stručnjaka, su odgovarajući.

### IV.2 Farmakokinetika

Klinička dokumentacija sadrži jedno cjelovito izvješće kliničkog ispitivanja bioekvivalencije provedenog s predmetnim lijekom.

Pregled podataka o farmakokinetici levonorgestrela u tabletama od 1,5 mg i 0,75 mg temelji se na PK ispitivanjima koja je sponzorirao proizvođač lijeka. Radi se o kliničkim podacima koji su ocjenjeni prilikom ocjene zahtjeva za davanje odobrenja inicijalnom farmaceutskom obliku (tableta).

Raspadljiva tableta formulirana je tako da *in vivo* osigura jednaku sistemsku ekspoziciju levonorgestrela kao i referentna tableta, iako u standardnim komparativnim *in vitro* testovima ova dva oblika ne pokazuju sličnost disolucijskih profila. Iz toga razloga, u svrhu ekstrapolacije djelotvornosti inicijalno odobrene formulacije tablete na raspadljivu tabletu za usta provedeno je jedno standardno križno ispitivanje BE u zdravih odraslih žena.

### Ispitivanje bioekvivalencije

Prema Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije *Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\**, ukoliko se uvodi nova formulacija orodisperzibilna tableta u odnosu na već ranije odobreni oralni oblik, potrebno je provesti bioekvivalencijsku studiju sa tri perioda kako bi se utvrdilo da se orodisperzibilna tableta može uzimati sa i bez vode. Međutim, ukoliko je dokazana bioekvivalencija između orodisperzibilne tablete uzete bez vode i referentnog lijeka uzetog sa vodom, u standardnom dizajnu sa dva perioda, tada se može smatrati da se i orodisperzibilna tableta može uzimati sa vodom. Slijedom navedenog, dizajn bioekvivalencijske studije za predmetni lijek je prihvatljiv.

Provedeno je standardno križno (2x2) ispitivanje bioekvivalencije primjenom jedne doze ispitivanog i referentnog lijeka natašte u zdravih ispitanica. Ispitivanje je provedeno u jednom kliničkom centru u 44 odrasle žene. Cilj ispitivanja bio je utvrditi bioekvivalenciju dviju formulacija levonorgestrela u navedenim uvjetima.

Tablica prikazuje farmakokinetičke vrijednosti (netransformirani podaci: aritmetička sredina  $\pm$ SD),  $t_{max}$  (median, raspon), n=41:

<b>Tretman</b>	<b>AUC<sub>0-t</sub></b> [ng/ml/h]	<b>C<sub>max</sub></b> [ng/ml]	<b>t<sub>max</sub></b> [h]
<b>Test</b>	222,674 $\pm$ 87,02	17,256 $\pm$ 5,32	2,00 (1,25 – 4,00)
<b>Referent</b>	226,506 $\pm$ 81,52	17,641 $\pm$ 5,54	2,33 (1,25 – 4,02)
<b>Omjer (90% CI)*</b>	<b>97,42%</b> <b>(94,06 – 100,91%)</b>	<b>98,32%</b> <b>(94,53 – 102,26%)</b>	n/a
<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.		
<b>C<sub>max</sub></b>	Vršna koncentracija analita u plazmi.		
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.		
* ln-transformirane vrijednosti			

Omjer farmakokinetičkih parametara i 90% intervali pouzdanosti AUC<sub>0-t</sub> i C<sub>max</sub> ulazi u raspon od 80.00 – 125.00% te se prema Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte.

Provedeno ispitivanje bioekvivalencije je pivotalno ispitivanje za dokaz terapijske ekvivalencije između dva farmaceutska oblika iste linije predmetnog lijeka. Rezultati ispitivanja potvrđuju da se klinički podaci koji su ocijenjeni u postupku davanja odobrenja za Escapelle 1,5 mg tabletu mogu ekstrapolirati na lijek Escapelle 1,5 mg raspadljivu tabletu za usta.

### **IV.3 Farmakodinamika**

Farmakodinamička svojstva levonorgestrela su dobro poznata. Nisu provedena nova farmakodinamska ispitivanja.

### **IV.4 Klinička djelotvornost**

Dodatna ispitivanja djelotvornosti nisu provedena u svrhu dobivanja odobrenja nove formulacije lijeka.

### **IV.5 Klinička sigurnost**

Dodatna ispitivanja sigurnosti nisu provedena u svrhu dobivanja odobrenja nove formulacije lijeka.

### **IV.6 Farmakovigilancijski sustav**

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

### **IV.7 Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)**

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Escapelle raspadljiva tableta za usta.

## **V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU**

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku za lijek *Levonorgestrel 1.5 mg tablet*, te prihvaćenog u EU.

## **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Escapelle raspadljiva tableta za usta je odgovarajuće farmaceutske kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti primjene, a odobren je na temelju cjelovite dokumentacije za lijek koji sadrži poznatu djelatnu tvar.

Dodatno, zahtjev za davanje odobrenja za lijek Escapelle 1,5 mg raspadljiva tableta za usta, je zahtjev za proširenje odobrenja („*line extension*“) lijeka na Escapelle 1,5 mg tableta, budući da je riječ o novom farmaceutskom obliku.

Klinička dokumentacija ovog lijeka poziva se na nekliničke i kliničke podatke dostavljene u postupku davanja odobrenja za tabletu. U svrhu ekstrapolacije tih podataka na predmetni lijek, dostavljeni su rezultati ispitivanja bioekvivalencije između dva oralna farmaceutska

oblika ovog lijeka. Rezultati ispitivanja pokazali su jednaku sistemsku bioraspoloživost levonorgestrela nakon primjene jedene doze oba lijeka natašte, čime se može zaključiti njihova terapijska ekvivalencija.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Escapelle 1,5 mg raspadljiva tableta za usta 17. siječnja 2022. godine.