

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Am 17. September 2014 reichte Gedeon Richter Plc für Levonelle und zugehörige Bezeichnungen einen Antrag im Rahmen einer Typ-II-Änderung eines Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung (UK/H/0803/001/II/022) mit dem Vereinigten Königreich als Referenzmitgliedstaat (RMS) ein. Die betroffenen Mitgliedstaaten (CMS) waren: Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Litauen, Luxemburg, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Spanien und die Tschechische Republik.

Die beantragte Änderung beinhaltete die Aufnahme von Efavirenz in die Liste der Arzneimittel, die zu Wechselwirkungen mit Levonorgestrel (LNG) führen, in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage von Levonelle 1 500 Mikrogramm (μg) Tabletten.

Die Typ-II-Änderung wurde am 17. September 2014 eingeleitet. Alle Mitgliedstaaten (MS) unterstützten das Bestehen einer klinisch relevanten Wechselwirkung. Jedoch waren sich einige wenige in Bezug auf die Empfehlung zur Art und Weise der Behandlung der Wechselwirkung unsicher. Daher wurde das Verfahren am 17. Juni 2015 vom Vereinigten Königreich gemäß Artikel 13 Absatz 1 Unterabsatz 1 der Verordnung EG Nr. 1234/2008 an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) verwiesen. Das 60 Tage-Verfahren der CMDh wurde am 3. August 2015 eingeleitet. Tag 60 des Verfahrens der CMDh war der 1. Oktober 2015, an dem der endgültigen Position von den meisten MS mit Ausnahme Italiens zugestimmt wurde. Da keine Einigung erzielt werden konnte, wurde das Verfahren an den CHMP verwiesen.

Am 1. Oktober 2015 leitete das Vereinigte Königreich als RMS eine Befassung gemäß Artikel 13 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission ein. Der CHMP wurde aufgefordert, ein Gutachten darüber zu erstellen, ob eine doppelte Dosis von LNG 1500 μg eine geeignete Art der Notfallverhütung nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr oder Versagen einer Verhütungsmethode bei Patientinnen sei, die gleichzeitig Leberenzym-Induktoren einnehmen, insbesondere bei Frauen, die keine nicht-hormonellen Verhütungsmethoden, wie etwa eine Kupferspirale, anwenden möchten oder können.

Der Gegenstand dieses Verfahrens beschränkt sich auf Levonelle und zugehörige Bezeichnungen, die in der Europäischen Union (EU) zur hormonellen Notfallverhütung zugelassen sind. Levonelle 1 500 μg und zugehörige Bezeichnungen besteht aus einer einzelnen Tablette.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Der CHMP überprüfte alle verfügbaren Daten aus klinischen Studien, der veröffentlichten Literatur und der Erfahrung nach der Markteinführung, einschließlich der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten schriftlichen Antworten, sowie die Ergebnisse einer schriftlichen Befragung von Patienten und Verbrauchern sowie von Angehörigen der Gesundheitsberufe aus der gesamten EU. Eine entsprechende Zusammenfassung der Schlussfolgerungen ist im Folgenden aufgeführt.

- (i) Senkung der Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Anwendung von Efavirenz und anderen Enzym-Induktoren

Die Studie von Carten et al. (2012)¹ wies ein Cross-Over-Design auf und betrachtete eine klinisch relevante Dosis von Efavirenz. Sie wies eine angemessene Größe für eine

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 Seiten

Arzneimittelwechselwirkungsstudie auf. Trotz insgesamt einiger Variabilitäten zeigten die Daten eine beständige und deutliche Senkung um etwa die Hälfte der Plasmaspiegel von LNG während der gleichzeitigen Gabe von Efavirenz mit Senkungen der AUC_{0-12} von LNG um > 40 % bei 90 % der Frauen. Darüber hinaus waren die Plasmaspiegel von LNG um ein ähnliches Ausmaß niedriger, wenn LNG über kontrazeptive Implantate bei Efavirenz-Anwenderinnen im Vergleich zu HIV-positiven Frauen, die noch keine anti-retrovirale Therapie benötigten, verabreicht wurde. Insgesamt weist dies darauf hin, dass das Ausmaß der Wirkung von Efavirenz zuverlässig geschätzt wurde¹.

Die Relevanz der geteilten Dosierung, die in der Studie¹ für die derzeit zugelassene Einzeldosis von LNG verwendet wurde, wurde angehoben. Begrenzte Daten zu einer 6-mg-Dosis von LNG zeigen einen höheren C_{max} als bei 1,5 mg, was darauf hinweist, dass die Sättigung der LNG-Aufnahme bei der Standarddosis einer hormonellen Notfallverhütung nicht eintritt. Zweitens wurde festgestellt², dass die AUC, das Hauptmaß der Exposition, im Allgemeinen dosisproportional ist. Schlussendlich handelte es sich beim verwendeten Dosisschema¹ um die zuvor zugelassene Dosierung für Levonelle, die infolge des Nachweises, dass die $AUC_{0-\infty}$ zu einer identischen Exposition führte und keine Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen 2 x 750- μ g-Tabletten von LNG (12-Stunden-Intervall) und 1 500- μ g-Tabletten von LNG als Einzeldosen bestanden, in eine Einzeldosis von 1 500 μ g geändert wurde.

Daher ist der CHMP der Meinung, dass die Befunde der oben erwähnten Studie¹ in gleicher Weise auf eine hormonelle Notfallverhütung mit LNG bei Einnahme als Einzeldosis von 1 500 μ g anwendbar sein sollten.

Spezifische Daten zu den Wechselwirkungen anderer Enzym-Induktoren mit LNG-Dosen zur hormonellen Notfallverhütung sind derzeit nicht verfügbar. In Studien nach 14-tägiger Behandlung mit Johanniskraut wurden jedoch ähnliche Senkungen der AUC um > 50 % für Midazolam bzw. Alprazolam, die als Proben für die CYP3A4-Aktivität verwendet wurden, festgestellt. Zudem wurden Senkungen der Exposition des LNG-Bestandteils kombinierter hormonaler Kontrazeptiva im Zusammenhang mit verschiedenen Enzym-Induktoren festgestellt: Die AUC von LNG war bei gleichzeitiger Gabe von Oxcarbazepin um 36 % bis 47 %, bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin um 40 % bis 46 %, bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin um 42 %, bei gleichzeitiger Gabe von Eslicarbazepin um 37 % und bei gleichzeitiger Gabe von Perampanel um 40 % reduziert.

(ii) Klinische Signifikanz der gesenkten Plasmaspiegel von LNG

Der CHMP erkannte die begrenzten klinischen Daten in Bezug auf die mangelnde Wirksamkeit LNG-haltiger Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Anwendung von Enzym-Induktoren für CYP3A4 an, anhand derer die klinische Signifikanz der gesenkten Plasmaspiegel von LNG im Zuge hormoneller Notfallverhütung zu beurteilen sind.

Es liegen auch begrenzte Daten dazu vor, ob die niedrigeren LNG-Spiegel zur hormonellen Notfallverhütung wirksam sein können. Eine kleine Studie (n=58 Frauen, Cross-over-Studie) stellte eine vergleichbare Wirksamkeit von 750 μ g und 1 500 μ g LNG fest. Endpunkt³ war die Unterbrechung des Eisprungs bei Einnahme von LNG in der folliculären Phase, d. h. vor dem Eisprung.

Zwei Parallelgruppen-Studien untersuchten die kontrazeptive Wirkung bei niedrigeren Dosen von LNG: eine Studie mit 361 Frauen beobachtete ähnliche rohe Schwangerschaftsraten, wenn die LNG-Tabletten 8 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr eingenommen wurden. Es wurden zwei

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

nicht bioäquivalente Formulierungen von Tabletten mit 750 µg LNG verwendet. Eine zweite Studie betrachtete die kontrazeptive Wirksamkeit von LNG-Dosen von bis zu 400 µg, die von 4 631 Frauen 3 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr eingenommen wurden. Die Exposition gegenüber 400 µg LNG bildete mit 2 801 untersuchten Patientinnen die größte Gruppe: 71 % für > 6 Monate und 48 % für > 12 Monate. Es kam zu 75 Schwangerschaften in der Gruppe der mit LNG 400 µg Behandelten, was eine Misserfolgsquote von 3,52 % und eine Misserfolgsquote für die Methode von 1,69 % ergibt. Die derzeit zugelassene Dosis von 1 500 µg wurde in keine der Studien zur kontrazeptiven Wirksamkeit aufgenommen, so dass ein direkter Vergleich der Wirksamkeit nicht möglich ist. Es ist beachtenswert, dass beide Studien zur kontrazeptiven Wirksamkeit eine wiederholte Anwendung von LNG während des Zyklus erforderten oder zuließen und dass diese Studien die kontrazeptive Wirksamkeit bei Einnahmen von LNG innerhalb von 3 oder 8 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr untersuchten, und nicht gemäß dem derzeitigen Regime, d. h. innerhalb von 72 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr. Dies ist wichtig, da die kontrazeptive Wirksamkeit von LNG zur hormonellen Notfallverhütung ab dem Zeitpunkt des ungeschützten Geschlechtsverkehrs nachlässt: von 95 % innerhalb von 24 Stunden bis hin zu 58 % bei Beginn der Behandlung nach 48 bis 72 Stunden. Die niedrigste wirksame Dosis von LNG zur hormonellen Notfallverhütung ist derzeit nicht bekannt.

Wenn außerdem andere Formen von LNG-haltigen Kontrazeptiva berücksichtigt werden, ergibt sich ein einheitliches Muster einer reduzierten kontrazeptiven Kontrolle, die entweder in Form von Durchbruchblutungen oder Eisprüngen oder Schwangerschaften mit verminderten LNG-Spiegeln im Plasma während der gleichzeitigen Anwendung von Enzym-Induktoren beobachtet wurde. Es ist anzumerken, dass es in einer 48-wöchigen Studie zu LNG-haltigen Implantaten zu 3 ungewollten Schwangerschaften unter den Efavirenz-Anwenderinnen kam und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen über 6 Berichte nach der Markteinführung in seiner Datenbank zu kontrazeptivem Versagen im Zusammenhang mit Johanniskraut, einem anderen Enzym-Induktor, verfügt.

Obwohl einige Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in Form von kontrazeptivem Versagen während der gleichzeitigen Anwendung von Enzym-Induktoren zusammen mit LNG zur hormonellen Notfallverhütung und keiner spezifisch zu Efavirenz vorliegen, steht dies wahrscheinlich mit einer signifikanten Untererfassung von Wirksamkeitsverlusten im Allgemeinen im Zusammenhang, wenn die erwarteten Raten für kontrazeptives Versagen und die weitläufige Anwendung von LNG zur hormonellen Notfallverhütung berücksichtigt werden. Die Gründe für die Untererfassung sind nicht bekannt, aber sie könnten darauf zurückgeführt werden, dass eine geringere Wirksamkeit als bei anderen Kontrazeptiva erwartet wird.

Bei Formen von LNG-haltigen Kontrazeptiva, die nicht zur Notfallverhütung indiziert sind, geht man davon aus, dass die geringere Wirksamkeit aufgrund verminderter Plasmaspiegel zu einem erhöhten Risiko für eine Schwangerschaft führt. Dies ist im klinischen Leitfaden und in den Produktinformationen hormonaler Kontrazeptiva anerkannt, welche die Anwendung zusätzlicher oder alternativer Kontrazeptiva empfehlen.

Der CHMP kam überein, dass die Plasmaspiegel der LNG-Exposition je nach Frau variieren, aber dass Daten aus Studien zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva darauf hinweisen, dass die LNG-Spiegel im Plasma durch die gleichzeitige Anwendung von Leberenzym-Induktoren, vor allem Induktoren des Enzyms CYP3A4, beständig reduziert sind. Die aktuelle Studie zu LNG-haltigen Kontrazeptiva zur Notfallverhütung¹ zeigte, dass die gleichzeitige Gabe von Efavirenz die Plasmaspiegel von LNG (AUC) um etwa 50 % senkt. Die niedrigste wirksame Dosis von LNG zur hormonellen Notfallverhütung ist nicht bekannt, es ist jedoch wichtig, die Wirksamkeitsspielräume für eine Empfängnisverhütung bei Anwenderinnen von Enzym-Induktoren beizubehalten.

(iii) Behandlungsoptionen – Dosiserhöhung/alternative Behandlung

Derzeit führt die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage von Levonelle 1 500 µg und zugehörigen Bezeichnungen eine Reihe von Enzym-Induktoren auf, welche die kontrazeptive Wirksamkeit beeinflussen können, sie liefern jedoch keine Informationen zum Ausmaß der Wirkung oder Empfehlungen zur angemessenen Behandlung der Wechselwirkungen, außer dass die Frau dies dem Arzt mitteilen sollte. Fachkliniken sind sich der Wichtigkeit von Wechselwirkungen nicht notwendigerweise bewusst und die Frauen vertrauen auf die Empfehlungen der Fachklinik. Daher empfahl der CHMP, dass in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels eine klare Empfehlung zur Behandlung dieser Wechselwirkungen für alle Dienstleister von hormoneller Notfallverhütung aufzunehmen ist.

Die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels regulärer LNG-haltiger Kontrazeptiva empfehlen die Anwendung zusätzlicher oder alternativer Methoden zur Empfängnisverhütung, je nach Dauer der Anwendung des Enzym-Induktors.

Es wird akzeptiert, dass eine Frau, die einen Enzym-Induktor anwendet, idealerweise eine Methode anwendet, die von den Wechselwirkungen unbeeinflusst bleibt; in der Tat wäre es unwahrscheinlich, dass solche Frauen eine hormonelle Notfallverhütung benötigen. Allerdings wäre dies nicht in allen Situationen realistisch. Zurzeit sind zwei andere Formen der Notfallverhütung erhältlich: Ulipristalacetat und Kupferspirale. Die Produktinformationen von Ulipristalacetat empfehlen, die gleichzeitige Anwendung von Enzym-Induktoren aufgrund eines erhöhten Metabolismus zu vermeiden. Das Einsetzen einer Kupferspirale ist ein Verfahren, das Fachkenntnisse erfordert, und diese Option ist eventuell nicht verfügbar, geeignet oder für alle Frauen akzeptabel. Um Zugang dazu zu haben, müssen Frauen außerdem zuerst über die Risiken im Zusammenhang mit Arzneimitteln, die zu Wechselwirkungen mit LNG führen, aufgeklärt sein. Daher kam der CHMP zu dem Schluss, dass ein Bedarf an zeitnahen und klaren Empfehlungen im Hinblick auf klinisch relevante Wechselwirkungen besteht.

Teil dieser Empfehlung für Frauen ist eine Dosisanpassung, um gesenkten Plasmaspiegeln von LNG bei Anwendung von Efavirenz und anderen Enzym-Induktoren entgegenzuwirken. Anhand der verfügbaren Daten wurde die Anwendung einer doppelten Dosis von LNG zur hormonellen Notfallverhütung während und 4 Wochen lang nach Beendigung der Behandlung mit jeglichen Enzym-Induktoren, die derzeit in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführt sind, vorgeschlagen. Auf dieser Grundlage wird bei Anwenderinnen von Efavirenz und allen anderen Enzym-Induktoren eine doppelte Dosis von LNG zur hormonellen Notfallverhütung empfohlen. Kupferspiralen können bis zu 5 Tage nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr angewendet werden. Dies ist jedoch aus medizinischen Gründen (z. B. nach kürzlicher Expulsion oder Perforation, bei wiederkehrenden vaginalen Infektionen und angesichts der Tatsache, dass ein erhöhtes Risiko für Blutungen bei HIV-Patientinnen nicht erwünscht ist), aufgrund von Zugangsproblemen (mangelnde Verfügbarkeit angemessener Fachkenntnisse des medizinischen Fachpersonals) oder aufgrund persönlicher Entscheidungen (z. B. bei Frauen, die zum Zeitpunkt des ungeschützten Geschlechtsverkehrs nicht in einer festen Beziehung sind) nicht für alle Frauen eine Option. Abschließend ist anzumerken, dass die Entscheidung, ob eine Kupferspirale für eine Frau angemessen ist oder nicht, eine klinische Entscheidung sein sollte, die die individuellen Umstände der Frau berücksichtigt.

Der CHMP berücksichtigte die Möglichkeit, dass eine doppelte Dosis eventuell nicht angemessen ist, um die Wirkungen starker Enzym-Induktoren zu kompensieren. Obwohl diese Möglichkeit besteht, würde eine doppelte Dosis dennoch zu höheren LNG-Spiegeln im Plasma als unter der aktuellen Dosierung führen und somit das Risiko eines kontrazeptiven Versagens senken. Interessanterweise kam eine

aktuelle Veröffentlichung einer kleinen Studie zur Pharmakokinetik⁴ bei adipösen Frauen im Vergleich zu Frauen mit normalem BMI zu dem Ergebnis, dass die C_{max} und die $AUC_{(0-2,5\ h)}$ des Gesamt-LNG bei Anwendung einer doppelten Dosis von LNG zur hormonellen Notfallverhütung (3 000 µg LNG) verdoppelt werden. Obwohl diese Studie nicht im Zusammenhang mit Enzym-Induktoren durchgeführt wurde, weist sie darauf hin, dass die Linearität der C_{max} bis zu 3 mg LNG aufrechterhalten wird.

Im Gegenzug kann eine doppelte Dosis die Wirkungen weniger starker Enzym-Induktoren überkompensieren. Allerdings wäre die Exposition gegenüber LNG in diesem Fall niedriger als bei Frauen, die eine doppelte Dosis (d. h. 3 mg LNG) einnehmen, ohne gleichzeitig einen Enzym-Induktor anzuwenden. Nicht-klinische Daten, eine prospektive Kohortenstudie zur Untersuchung der Ergebnisse menschlicher Schwangerschaften nach Versagen von LNG zur hormonellen Notfallverhütung und Daten aus Berichten nach der Markteinführung zur Überdosierung weisen allesamt darauf hin, dass eine Überdosierung (einmalig oder gelegentlich) zu keinen schweren Nebenwirkungen führt, und somit wurden keine Sicherheitsbedenken erhoben. Daher wären Sicherheitsprobleme im Zusammenhang mit der Überkompensierung bei weniger starken Enzym-Induktoren auch unwahrscheinlich.

Abschließend stimmte der CHMP zu, dass die Anwendung einer Kupferspirale zwar die bevorzugte Option zur Notfallverhütung bei gleichzeitiger Anwendung aller Enzym-Induktoren sein kann, die Empfehlung einer doppelten Dosis von LNG zur hormonellen Notfallverhütung jedoch eine pragmatische Behandlungsoption ohne signifikante bekannte Sicherheitsbedenken darstellt, um das Risiko eines kontrazeptiven Versagens bei Frauen, die eine Kupferspirale nicht anwenden können oder möchten, zu senken. Die vorgeschlagenen Änderungen an den Texten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage gehen auf alle Bedenken angemessen ein.

(iv) Eine Mitteilung an Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten über eine doppelte Dosierung zur hormonellen Notfallverhütung

Der CHMP erhob Bedenken in Bezug auf das Potenzial von Medikationsfehlern im Zusammenhang mit einer verschreibungsfreien Ausgabe (d. h. die Patientenzielgruppe wendet aus Unwissen nicht die doppelte Dosis an). Es besteht ein Bedarf, Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten über die Probleme im Hinblick auf Wechselwirkungen und die damit verbundenen Empfehlungen aufzuklären. Man ist der Auffassung, dass eine spezifische Schulung für Angehörige der Gesundheitsberufe nicht erforderlich ist. Vielmehr sollte eine Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) herausgegeben werden, um auf die Änderung der Verschreibungsempfehlungen hinzuweisen. In dieser Hinsicht empfahl der CHMP, dass die zuständigen nationalen Behörden (NCA) die Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Gründe für die Änderungen über ihre normalen Kommunikationswege zu den Angehörigen der Gesundheitsberufe erläutern sollten.

Darüber hinaus war der CHMP der Ansicht, dass die Anweisungen für eine geänderte Dosis bei Anwenderinnen von Enzym-Induktoren Teil der Packungsbeilage und auch auf der Etikettierung des Umkartons aufgeführt sein sollten, da die Informationen vor und während des Kaufs des Arzneimittels verfügbar sein sollten, um die entsprechende Anzahl an Packungen zu erwerben. In dieser Hinsicht empfahl der CHMP zur Verbesserung der Informationsverbreitung, dass die Wirkung der Enzym-Induktoren direkt nach der üblichen Dosierungsanleitung auf der gleichen Seite des Kartons aufgeführt sein sollte.

Auf diese Weise wollte der CHMP sicherstellen, dass die Dosierungsanleitung so klar wie möglich auf der Etikettierung des Umkartons und in der Packungsbeilage aufgeführt ist, um die verschreibungsfreie Ausgabe ohne Erhöhung des Risikos für Medikationsfehler zu halten. Um die Wirksamkeit und

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.

Verständlichkeit dieser Empfehlung in den Produktinformationen zu beurteilen, wurde eine Befragung unter Patienten und Verbrauchergruppen sowie entsprechenden Angehörigen der Gesundheitsberufe mit Antworten aus der gesamten EU durchgeführt. Dies zeigte, dass die meisten potenziellen Anwender anhand der gegebenen Informationen korrekt erkennen konnten, wann es angemessen ist, eine Einzeldosis anzuwenden, und wann es aufgrund der gleichzeitigen oder kürzlichen Anwendung von Arzneimitteln, die zu Wechselwirkungen führen, angemessen ist, eine doppelte Dosis anzuwenden, oder dass sie den Rat eines Angehörigen der Gesundheitsberufe einholen würden. Die Antworten wiesen auch auf einen niedrigen Grad der Aufklärung über Wechselwirkungen mit LNG zur hormonellen Notfallverhütung hin, was den Bedarf für proaktive nationale Mitteilungen zu den Ergebnissen der aktuellen Überprüfung unterstreicht. Aus diesem Grund diskutierte der CHMP die Schlüsselemente für eine Mitteilung an Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten, um die Kommunikation auf nationaler Ebene zu erleichtern.

Da die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen dieser Beurteilung darüber hinaus auch für Arzneimittel zur Notfallverhütung gelten, die 750 µg LNG enthalten, sollten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen diese Empfehlung zur Kenntnis nehmen und die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen auf diese Arzneimittel entsprechend übertragen.

Im Hinblick auf andere Arzneimittel zur Notfallverhütung, die 750 µg und 1 500 µg LNG enthalten und nicht in diese Beurteilung aufgenommen wurden, jedoch in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren durch die Mitgliedstaaten unterzogen werden, empfiehlt der CHMP, dass die betroffenen Mitgliedstaaten diesen wissenschaftlichen Schlussfolgerungen angemessen Rechnung tragen.

Insgesamt gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Levonelle 1 500 µg und zugehörigen Bezeichnungen vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen weiterhin positiv ist.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 13 Absatz 2 der Verordnung Nr. 1234/2008.
- Der Ausschuss prüfte alle verfügbaren Daten aus klinischen Studien, der veröffentlichten Literatur, den Erfahrungen nach der Markteinführung sowie die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Antworten zur Unterstützung der Wirksamkeit und Sicherheit von Levonelle 1 500 µg und zugehörigen Bezeichnungen im Zusammenhang mit Wechselwirkungen mit Efavirenz. Darüber hinaus erörterte der Ausschuss die Daten in Bezug auf andere Leberenzym-Induktoren, einschließlich Barbiturate und anderer Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie, Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose, wie etwa Rifampicin, und pflanzlicher Arzneimittel, wie etwa Johanniskraut.
- Der Ausschuss berücksichtigte zudem schriftliche Befragungen von Verbrauchern, Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe, bevor er die vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen empfahl.
- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass angesichts der verfügbaren Daten für Levonelle 1 500 µg und zugehörige Bezeichnungen Informationen zur Wirkung von Efavirenz und anderen Leberenzym-Induktoren bei gleichzeitiger Anwendung oder in einem Zeitraum von 4 Wochen nach Beenden der Behandlung mit jeglichen Enzym-Induktoren verfügbar sein sollten. Insbesondere zur Behandlung der Wirkung dieser Wechselwirkung enthalten die Änderungen an den Produktinformationen die Empfehlung zu einer doppelten Dosis von Levonelle 1 500 µg

und zugehörigen Bezeichnungen, wenn eine Kupferspirale nicht geeignet oder nicht verfügbar ist.

gelangte der Ausschuss angesichts der oben genannten Punkte zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Levonelle 1 500 µg und zugehörigen Bezeichnungen vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen weiterhin positiv ist.

Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Levonelle 1 500 µg und zugehörigen Bezeichnungen aus.