



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

01. 08. 2016  
EMA/353887/2016  
EMA/H/A-13/1427

## Otázky a odpovědi týkající se přípravku Levonelle a souvisejících názvů (levonorgestrel, 1 500mikrogramové tablety)

Výsledky postupu podle článku 13 nařízení (ES) č. 1234/2008

Evropská agentura pro léčivé přípravky dne 26. května 2016 dokončila přezkum nouzové antikoncepce Levonelle (levonorgestrel, 1 500mikrogramové tablety) a souvisejících názvů. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury doporučil, aby při užívání přípravku Levonelle společně s určitými interagujícími léčivými přípravky (včetně léčiv na HIV efavirenzu a ritonaviru, některých léčivých přípravků na tuberkulózu a epilepsii a rostlinných léčivých přípravků obsahujících třezalku tečkovanou) byla dávka přípravku Levonelle zdvojnásobena. Nicméně přípravek Levonelle by měl být používán s těmito léčivými přípravky pouze pokud není možné použít nehormonální nouzový antikoncepční prostředek (tj. měděné nitroděložní tělísko) řešením. V zájmu zajištění správného používání přípravku Levonelle výbor CHMP doporučil uvedení pokynů týkajících se toho, kdy užít dvojitou dávku, na vnějším obalu i v příbalové informaci.

### Co je Levonelle?

Levonelle je nouzová antikoncepce používaná k zabránění nechtěnému těhotenství, pokud se užije během 72 hodin (3 dnů) po nechráněném pohlavním styku nebo selhání antikoncepční metody. Přípravek Levonelle obsahuje levonorgestrel, který působí především prostřednictvím zabránění nebo oddálení ovulace. Čím dříve po nechráněném styku se užije, tím účinnější přípravek bude. Je k dispozici ve formě jediné tablety, která obsahuje 1 500 mikrogramů levonorgestrelu, nebo ve formě dvou tablet, z nichž každá obsahuje 750 mikrogramů levonorgestrelu. Toto přezkoumání se vztahuje pouze na 1 500mikrogramové tablety.

Ve většině členských států EU není výdej přípravku Levonelle a souvisejících názvů vázán na lékařský předpis. Tyto léčivé přípravky dodává na trh společnost Gedeon Richter Plc.

### Proč byl přípravek Levonelle přezkoumáván?

Přípravek Levonelle byl v EU registrován v rámci postupu vzájemného uznávání na základě původní registrace udělené Spojeným královstvím dne 15. června 2004. Dne 17. září 2014 společnost požádala pro přípravek Levonelle o změnu rozhodnutí o registraci s cílem zařadit do informací o přípravku léčivo



na HIV efavirenz jako interagující léčivo. Společnost žádala o uznání této změny v Belgii, České republice, Dánsku, Estonsku, Francii, Irsku, Itálii, Lotyšsku, Lucembursku, Německu, Nizozemsku, Norsku, Polsku, Portugalsku, Rakousku, Řecku, Španělsku a Švédsku. Tato žádost byla založena na studii, která prokázala, že hladiny levonorgestrelu v krvi se snížily přibližně o 50 % u žen užívajících efavirenz, u kterého je známo, že zvyšuje aktivitu konkrétního jaterního enzymu (CYP3A4), jenž se podílí na štěpení levonorgestrelu. To znamená, že antikoncepční účinky přípravku Levonelle se snižují.

Přestože členské státy souhlasily, že efavirenz interaguje s levonorgestrem a že tyto informace by měly být zahrnuty do informací o přípravku, nebyly členské státy schopny dospět k dohodě ohledně toho, jak by měla být tato interakce řízena a zda jsou u žen užívajících přípravek Levonelle současně s efavirenzem nebo jinými léčivými přípravky, které rovněž snižují hladiny levonorgestrelu, požadována specifická doporučení, například úprava dávky. Dne 1. října 2015 Spojené království předalo záležitost výboru CHMP k arbitrážnímu řízení.

Důvody pro přezkoumání byly obavy Itálie týkající se skutečnosti, že nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje na podporu zdvojnásobení dávky přípravku Levonelle v případech, kdy žena rovněž užívá léčivý přípravek, který interaguje s přípravkem Levonelle. Navíc existovaly obavy, že jelikož v mnoha členských státech EU není výdej přípravku Levonelle vázán na lékařský předpis, mohlo by jakékoliv nově vydané doporučení vést k chybám při podávání léčivého přípravku, protože před užitím léčivého přípravku nemusí vždy proběhnout konzultace se zdravotnickým pracovníkem.

## **Jaké jsou závěry výboru CHMP?**

Výbor CHMP poznamenal, že pokles hladin levonorgestrelu v krvi pozorovaný v souvislosti s efavirenzem byl podobný jako pokles hladin v souvislosti s jinými léčivými přípravky (takzvanými induktory jaterních enzymů), které interagují s levonorgestrem (včetně některých léčivých přípravků na tuberkulózu a epilepsii a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou). Na základě údajů o interakcích s těmito léčivými přípravky, které zvyšují aktivitu jaterního enzymu CYP3A4, a údajů o kombinované hormonální antikoncepci dospěl výbor CHMP k závěru, že interakce mezi těmito léčivými přípravky a přípravkem Levonelle mohou zabránit účinnému působení přípravku Levonelle a mohou vést k selhání antikoncepce. Výbor CHMP doporučil, aby ženy, které užívají induktory jaterních enzymů, použily nehormonální nouzovou antikoncepci (tj. měděné nitroděložní tělísko), kterou neovlivňují léčivé přípravky indukující jaterní enzymy. Nicméně pokud to není možné, výbor CHMP doporučil zdvojnásobení dávky přípravku Levonelle z 1 500 na 3 000 mikrogramů za účelem kompenzace snížených hladin levonorgestrelu v krvi. V souvislosti s vyššími dávkami se neočekává zvýšené riziko výskytu nežádoucích účinků. S ohledem na zajištění správného užívání přípravku Levonelle výbor CHMP rovněž doporučil uvádět na krabici léčivého přípravku i v příbalové informaci pokyny ohledně toho, kdy užít dvojitou dávku. Od pacientů a příslušných zdravotnických pracovníků byla požadována zpětná vazba s cílem zajistit, aby ženy mohly na základě poskytnutých informací určit, kdy užít dvojitou a kdy jednorázovou dávku.

Ačkoliv se přezkoumání netýkalo 750mikrogramových tablet přípravku Levonelle, doporučil výbor CHMP, aby podobné změny byly zváženy i v případě těchto léčivých přípravků.

Evropská komise dne 01.08. 2016 vydala v rámci celé EU právně závazné rozhodnutí o realizaci doporučení výboru CHMP pro přípravek Levonelle.