



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Fragen und Antworten zu Levonelle und zugehörigen Bezeichnungen (Levonorgestrel, 1500-Mikrogramm-Tabletten)

Ausgang eines Verfahrens nach Artikel 13 der Verordnung (EG)  
Nr. 1234/2008

Am 26. Mai 2016 schloss die Europäische Arzneimittel-Agentur eine Überprüfung des Notfallkontrazeptivums Levonelle (Levonorgestrel, 1500-Mikrogramm-Tabletten) und zugehöriger Bezeichnungen ab. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur empfahl, bei einer gleichzeitigen Einnahme von Levonelle mit bestimmten in Wechselwirkung tretenden Arzneimitteln (einschließlich der HIV-Arzneimittel Efavirenz und Ritonavir, bestimmter Arzneimittel gegen Tuberkulose und Epilepsie sowie pflanzlicher Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten) die Levonelle-Dosis zu verdoppeln. Levonelle sollte jedoch nur zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet werden, wenn ein nicht-hormonelles Notfallkontrazeptivum (z. B. ein Intrauterinpeessar aus Kupfer) keine Option ist. Um die korrekte Anwendung von Levonelle zu gewährleisten, empfahl der CHMP, auf dem Umkarton sowie in der Packungsbeilage des Arzneimittels Empfehlungen bezüglich der Frage aufzunehmen, wann eine doppelte Dosis einzunehmen ist.

### Was ist Levonelle?

Levonelle ist ein Notfallkontrazeptivum, das zur Vorbeugung einer ungewollten Schwangerschaft durch Einnahme innerhalb von 72 Stunden (3 Tagen) nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr oder Versagen einer Verhütungsmethode angewendet wird. Levonelle enthält den Wirkstoff Levonorgestrel, der hauptsächlich durch die Verhinderung oder Verzögerung des Eisprungs wirkt. Je früher das Arzneimittel nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr eingenommen wird, desto wirksamer ist es. Es ist als einzelne Tablette mit 1500 Mikrogramm Levonorgestrel oder als zwei Tabletten zu je 750 Mikrogramm Levonorgestrel erhältlich. Diese Überprüfung befasste sich ausschließlich mit den 1500-Mikrogramm-Tabletten.

In den meisten EU-Mitgliedstaaten ist Levonelle und zugehörige Bezeichnungen rezeptfrei erhältlich. Das Unternehmen, das diese Arzneimittel in den Verkehr bringt, ist Gedeon Richter Plc.



## Warum wurde Levonelle überprüft?

Levonelle wurde in der EU über ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung auf der Grundlage einer ersten Genehmigung, die am 15. Juni 2004 im Vereinigten Königreich erteilt wurde, zugelassen. Am 17. September 2014 beantragte das Unternehmen, das Levonelle in Verkehr bringt, eine Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen, um das HIV-Arzneimittel Efavirenz als ein in Wechselwirkungen tretendes Arzneimittel in die Produktinformation aufzunehmen. Das Unternehmen strebte die Anerkennung dieser Änderung in Belgien, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Lettland, Luxemburg, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Spanien, und der Tschechischen Republik an. Der Antrag gründete auf einer Studie, in der gezeigt wurde, dass die Levonorgestrel-Konzentrationen im Blut um ca. 50 % reduziert waren, wenn Frauen Efavirenz einnahmen; letzteres erhöht bekanntermaßen die Aktivität eines bestimmten Leberenzym (CYP3A4), das am Abbau von Levonorgestrel beteiligt ist. Dies könnte bedeuten, dass die kontrazeptive Wirkung von Levonelle reduziert ist.

Obwohl die Mitgliedstaaten zustimmten, dass Efavirenz in Wechselwirkung mit Levonorgestrel tritt und dass diese Informationen in die Produktinformation aufgenommen werden sollten, waren die Mitgliedstaaten nicht in der Lage, sich bezüglich der Frage zu einigen, wie dieser Wechselwirkung Rechnung zu tragen ist und ob bestimmte Empfehlungen, wie z. B. Dosisanpassungen, für Frauen erforderlich sind, die Levonelle gleichzeitig mit Efavirenz oder anderen Arzneimitteln einnehmen, die die Levonorgestrel-Konzentrationen ebenfalls reduzieren. Am 1. Oktober 2015 befasste das Vereinigte Königreich den CHMP im Rahmen eines Schiedsverfahrens mit dieser Angelegenheit.

Die Gründe für die Befassung waren Bedenken seitens Italien, dass nicht ausreichend klinische Daten vorliegen, um die Verdopplung der Levonelle-Dosis in Fällen zu stützen, in denen die Frau gleichzeitig ein Arzneimittel einnimmt, das in Wechselwirkung mit Levonelle tritt. Darüber hinaus gab es Bedenken, dass – da Levonelle in vielen EU-Mitgliedstaaten rezeptfrei erhältlich ist – neu ausgesprochene Empfehlungen zu Medikationsfehlern führen könnten, da vor der Einnahme des Arzneimittels möglicherweise nicht immer eine Konsultation mit einem Angehörigen der Heilberufe erfolgt.

## Welche Schlussfolgerungen zog der CHMP?

Der CHMP stellte fest, dass die im Zusammenhang mit Efavirenz beobachteten Reduzierungen der Blutkonzentrationen von Levonorgestrel mit jenen vergleichbar waren, die bei anderen Arzneimitteln (sogenannten Leberenzyminduktoren), welche mit Levonorgestrel in Wechselwirkung treten (einschließlich bestimmter Arzneimittel gegen Tuberkulose und Epilepsie und pflanzlicher Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten), beobachtet wurden. Auf der Grundlage von Daten zu Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln, die ausnahmslos die Aktivität des Leberenzym CYP3A4 erhöhen, sowie basierend auf Daten zu kombinierten hormonellen Kontrazeptiva gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass Wechselwirkungen zwischen diesen Arzneimitteln und Levonelle die Wirksamkeit von Levonelle hemmen und somit zu einem Versagen des Kontrazeptivums führen könnten. Der CHMP empfahl, dass Frauen, die Leberenzyminduktoren anwenden, stattdessen ein nicht-hormonelles Notfallkontrazeptivum (z. B. einen Intrauterinpessar aus Kupfer) anwenden sollten, das nicht von Leberenzym-induzierenden Arzneimitteln beeinträchtigt wird. Wenn dies jedoch keine Option darstellt, war der CHMP der Auffassung, dass eine Verdopplung der Levonelle-Dosis von 1500 auf 3000 Mikrogramm zu empfehlen ist, um die Reduzierung der Blutkonzentrationen von Levonorgestrel auszugleichen. Durch die höhere Dosis ist kein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen zu erwarten. Um die korrekte Anwendung von Levonelle zu gewährleisten, empfahl der CHMP außerdem, auf dem Umkarton sowie in der Packungsbeilage des Arzneimittels Empfehlungen bezüglich der Frage aufzunehmen, wann eine doppelte Dosis einzunehmen ist. Es wurde um Rückmeldungen von Patienten und entsprechenden Angehörigen der Heilberufe gebeten, um sicherzustellen, dass Frauen basierend auf den

bereitgestellten Informationen in der Lage sind, zu erkennen, wann anstelle einer Einzeldosis eine doppelte Dosis einzunehmen ist.

Obwohl die Überprüfung sich nicht mit den 750-Mikrogramm-Levonelle-Tabletten befasste, empfahl der CHMP, ähnliche Änderungen für diese Arzneimittel in Erwägung zu ziehen.

Am 01. 08. 2016 erließ die Europäische Kommission einen EU-weiten rechtsverbindlichen Beschluss, die Empfehlungen bezüglich Levonelle umzusetzen.