



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Ερωτήσεις και απαντήσεις για το Levonelle και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (λεβονοργεστρέλη, δισκία των 1500 μικρογραμμαρίων)

Αποτέλεσμα διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 13 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008

Στις 26 Μαΐου 2016, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ολοκλήρωσε την επανεξέταση της επείγουσας αντισυλληπτικής μεθόδου Levonelle (λεβονοργεστρέλη, δισκία των 1500 μικρογραμμαρίων) και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού συνέστησε τον διπλασιασμό της δόσης του Levonelle, όταν λαμβάνεται με συγκεκριμένα αλληλεπιδρώντα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων κατά του ιού HIV εφαιβιρένζη και ριτοναβίρη, συγκεκριμένων αντιφυματικών και αντιεπιληπτικών φαρμάκων, καθώς και φαρμάκων φυτικής προέλευσης που περιέχουν βαλσαμόχορτο (St John's wort)). Ωστόσο, το Levonelle πρέπει να χρησιμοποιείται με αυτά τα φάρμακα μόνο όταν δεν είναι δυνατή η χρήση μιας μη ορμονικής επείγουσας αντισυλληπτικής μεθόδου (δηλ., μιας ενδομήτριας συσκευής που περιέχει χαλκό). Προκειμένου να διασφαλίσει τη σωστή χρήση του Levonelle, η CHMP συνέστησε να συμπεριληφθούν στο εξωτερικό κουτί του φαρμάκου, καθώς και στο φύλλο οδηγιών χρήσης, πληροφορίες σχετικά με τις περιπτώσεις κατά τις οποίες πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση.

Τι είναι το Levonelle;

Το Levonelle είναι ένα επείγον αντισυλληπτικό που χρησιμοποιείται για την πρόληψη ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης όταν αυτό λαμβάνεται εντός 72 ωρών (3 ημερών) από τη συνουσία χωρίς προφύλαξη ή την αποτυχία μιας μεθόδου αντισύλληψης. Το Levonelle περιέχει λεβονοργεστρέλη, η οποία δρα κυρίως αποτρέποντας ή καθυστερώντας την ωορρηξία. Όσο νωρίτερα λαμβάνεται έπειτα από τη συνουσία χωρίς προφύλαξη, τόσο αποτελεσματικότερο είναι. Διατίθεται υπό μορφή ενός μόνο δισκίου που περιέχει 1500 μικρογραμμάρια λεβονοργεστρέλης ή υπό μορφή δύο δισκίων, κάθε ένα εκ των οποίων περιέχει 750 μικρογραμμάρια λεβονοργεστρέλης. Η εν λόγω επανεξέταση αφορούσε μόνο τα δισκία των 1500 μικρογραμμαρίων.

Στα περισσότερα κράτη μέλη της ΕΕ το Levonelle και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του μπορούν να ληφθούν χωρίς ιατρική συνταγή. Η εταιρεία που διαθέτει τα εν λόγω φάρμακα στην αγορά είναι η Gedeon Richter Plc.



Για ποιους λόγους επανεξετάστηκε το Levonelle;

Το Levonelle έλαβε άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ μέσω της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, η οποία βασίστηκε στην αρχική χορήγηση άδειας κυκλοφορίας από το Ηνωμένο Βασίλειο στις 15 Ιουνίου 2004. Στις 17 Σεπτεμβρίου 2014, η παρασκευάστρια εταιρεία του Levonelle κατέθεσε αίτηση τροποποίησης της άδειας κυκλοφορίας προκειμένου να συμπεριλάβει το φάρμακο κατά του ιού HIV εφραβιρένζη ως αλληλεπιδρόν φάρμακο στις πληροφορίες του προϊόντος. Η εταιρεία ήθελε να αναγνωρισθεί αυτή η τροποποίηση στην Αυστρία, στο Βέλγιο, στην Τσεχική Δημοκρατία, στη Δανία, στην Εσθονία, στη Γαλλία, στη Γερμανία, στην Ελλάδα, στην Ιρλανδία, στην Ιταλία, στη Λετονία, στο Λουξεμβούργο, στις Κάτω Χώρες, στη Νορβηγία, στην Πολωνία, στην Πορτογαλία, στην Ισπανία και στη Σουηδία. Η αίτηση βασιζόταν σε μια μελέτη η οποία κατέδειξε ότι τα επίπεδα της λεβονοργεστρέλης στο αίμα ελαττώνονταν κατά περίπου 50 % στις γυναίκες που λάμβαναν εφραβιρένζη, η οποία είναι γνωστό ότι αυξάνει τη δράση ενός συγκεκριμένου ηπατικού ενζύμου (του CYP3A4) που συμμετέχει στη διάσπαση της λεβονοργεστρέλης. Αυτό θα μπορούσε να σημαίνει ότι μειώνεται η αντισυλληπτική δράση του Levonelle.

Παρόλο που τα κράτη μέλη συμφώνησαν ότι η εφραβιρένζη αλληλεπιδρά με τη λεβονοργεστρέλη και ότι αυτές οι πληροφορίες πρέπει να συμπεριληφθούν στις πληροφορίες προϊόντος, τα κράτη μέλη δεν κατάφεραν να καταλήξουν σε συμφωνία σχετικά με τον τρόπο διαχείρισης αυτής της αλληλεπίδρασης και με το εάν ήταν απαραίτητες συγκεκριμένες συστάσεις, όπως η προσαρμογή της δόσης, για τις γυναίκες που παίρνουν το Levonelle ενώ λαμβάνουν εφραβιρένζη ή άλλα φάρμακα που ελαττώνουν επίσης τα επίπεδα της λεβονοργεστρέλης. Την 1η Οκτωβρίου 2015, το Ηνωμένο Βασίλειο παρέπεμψε το θέμα προς διαιτησία στην CHMP.

Ο λόγος της παραπομπής ήταν οι ανησυχίες που εκφράστηκαν από την Ιταλία σχετικά με τη μη ύπαρξη επαρκών κλινικών δεδομένων που να υποστηρίζουν τον διπλασιασμό της δόσης του Levonelle σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η γυναίκα λαμβάνει επίσης ένα φάρμακο που αλληλεπιδρά με το Levonelle. Επιπρόσθετα, υπήρξαν ανησυχίες ότι, δεδομένου ότι το Levonelle διατίθεται χωρίς ιατρική συνταγή σε πολλά κράτη μέλη της ΕΕ, τυχόν νέες πληροφορίες που εκδίδονται θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε σφάλματα στη φαρμακευτική αγωγή καθώς ενδέχεται να μην υπάρχει πάντα διαβούλευση με κάποιον επαγγελματία υγείας πριν από τη λήψη του φαρμάκου.

Ποια είναι τα πορίσματα της CHMP;

Η CHMP σημείωσε ότι οι μειώσεις των επιπέδων λεβονοργεστρέλης στο αίμα που παρατηρήθηκαν με την εφραβιρένζη ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν με άλλα φάρμακα (τους επνομαζόμενους επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων) τα οποία αλληλεπιδρούν με τη λεβονοργεστρέλη [συμπεριλαμβανομένων συγκεκριμένων αντιφυματικών και αντιεπιληπτικών φαρμάκων, καθώς και φαρμάκων φυτικής προέλευσης που περιέχουν βαλσαμόχορτο (St John's wort)]. Βάσει δεδομένων για τις αλληλεπιδράσεις με αυτά τα φάρμακα, τα οποία στο σύνολό τους αυξάνουν τη δραστηριότητα του ηπατικού ενζύμου CYP3A4, καθώς και δεδομένων σχετικά με συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των φαρμάκων και του Levonelle ενδέχεται να εμποδίσουν την αποτελεσματική δράση του Levonelle και θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αποτυχία της αντισύλληψης. Η CHMP συνέστησε οι γυναίκες που χρησιμοποιούν επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων να χρησιμοποιούν αντ' αυτού μια μη ορμονική επείγουσα αντισυλληπτική μέθοδο (δηλ., ενδομήτρια συσκευή που περιέχει χαλκό) η οποία δεν επηρεάζεται από τα φάρμακα που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα. Ωστόσο, όταν αυτό δεν είναι δυνατό, η CHMP έκρινε ότι συνιστάται ο διπλασιασμός της δόσης του Levonelle από τα 1500 στα 3000 μικρογραμμάρια ώστε να αντισταθμίζεται η μείωση των επιπέδων της λεβονοργεστρέλης στο αίμα. Δεν αναμένεται κανένας αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών από την υψηλότερη δόση. Προκειμένου να διασφαλίσει τη σωστή χρήση του Levonelle, η CHMP συνέστησε επίσης να συμπεριληφθούν στο εξωτερικό κουτί του φαρμάκου, καθώς και στο φύλλο οδηγιών χρήσης, πληροφορίες σχετικά με τις περιπτώσεις κατά τις οποίες πρέπει να λαμβάνεται διπλή

δόση. Ζητήθηκε η υποβολή παρατηρήσεων από ασθενείς και σχετικούς επαγγελματίες υγείας ώστε να διασφαλιστεί ότι οι γυναίκες μπορούσαν να καταλάβουν πότε έπρεπε να χρησιμοποιήσουν διπλή δόση έναντι της εφάπαξ δόσης βάσει των παρεχόμενων πληροφοριών.

Αν και η επανεξέταση δεν αφορούσε τα δισκία των 750 μικρογραμμαρίων του Levonelle, η CHMP συνέστησε να μελετηθεί το ενδεχόμενο παρόμοιων τροποποιήσεων για αυτά τα φάρμακα.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εξέδωσε νομικά δεσμευτική απόφαση για ολόκληρη την ΕΕ σχετικά με την εφαρμογή των συστάσεων της CHMP αναφορικά με το Levonelle στις 01/08/2016.