



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

01.08.2016
EMA/353887/2016
EMA/H/A-13/1427

Kysymyksiä ja vastauksia lääkevalmisteesta Levonelle ja muista kaupanimistä (levonorgestreeli, 1 500 mikrogramman tabletit)

Asetuksen (EY) 1234/2008 13 artiklan mukaisen menettelyn tulos

Euroopan lääkevirasto sai 26. toukokuuta 2015 jälkikiekkäisyvalmiste Levonellen (levonorgestreeli, 1 500 mikrogramman tabletit) ja muiden kaupanimien arvioinnin päätökseen. Viraston lääkevalmistekomitea (CHMP) suositteli, että kun Levonellea otetaan tiettyjen yhteisvaikutuksia aiheuttavien lääkkeiden (kuten efavirensi- ja ritonaviiri-nimisten HIV-lääkkeiden, tiettyjen tuberkuloosi- ja epilepsialääkkeiden sekä mäkikuismaa sisältävien kasvirohdoslääkkeiden) kanssa, sen annos on kaksinkertaistettava. Levonellea tulisi kuitenkin käyttää näiden lääkkeiden kanssa vain silloin, kun ei-hormonaalinen jälkikiekkäisy (esimerkiksi kuparikierukka) ei ole mahdollista. Levonellen asianmukaisen käytön varmistamiseksi lääkevalmistekomitea suositteli, että lääkkeen ulkopakkaukseen ja pakkausselosteeseen lisätään ohjeet siitä, milloin kaksinkertainen annos tulisi ottaa.

Mitä Levonelle on?

Levonelle on jälkikiekkäisyvalmiste, jota käytetään ei-toivotun raskauden ehkäisyyn, kun se otetaan 72 tunnin (kolmen päivän) kuluessa suojaamattomasta yhdynnästä tai ehkäisymenetelmän pettämisestä. Levonelle sisältää levonorgestreelia, joka vaikuttaa pääasiassa estämällä tai viivästyttämällä ovulaatiota. Mitä nopeammin se otetaan suojaamattoman seksin jälkeen, sitä tehokkaampi se on. Sitä on saatavana yhden tabletin sisältävänä annoksena, joka sisältää 1 500 mikrogrammaa levonorgestreelia, tai kahden tabletin annoksena, jolloin kumpikin tabletti sisältää 750 mikrogrammaa levonorgestreelia. Tässä arvioinnissa käsiteltiin vain 1 500 mikrogramman tabletteja.

Useimmissa EU:n jäsenvaltioissa Levonellea ja muita kaupanimiä saa ilman lääkärin määräystä. Näitä lääkkeitä markkinoiva lääkeyhtiö on Gedeon Richter Plc.

Miksi Levonellea arvioitiin?

Levonelle on hyväksytty EU:ssa keskinäisessä tunnustamismenettelyssä. Ensimmäisen myyntiluvan myönsi Yhdistynyt kuningaskunta 15. kesäkuuta 2004. Levonellea valmistava yhtiö haki 17. syyskuuta 2014 myyntilupaan muutosta siten, että valmistetietoihin lisättäisiin HIV-lääke efavirensi



yhteisvaikutuksia aiheuttavaksi lääkkeeksi. Yhtiö halusi, että tämä muutos tunnustetaan seuraavissa maissa: Alankomaat, Belgia, Espanja, Irlanti, Italia, Itävalta, Kreikka, Latvia, Luxemburg, Norja, Portugali, Puola, Ranska, Ruotsi, Saksa, Tanska, Tšekki ja Viro. Hakemus perustui tutkimukseen, jossa osoitettiin, että efavirensiä käyttävillä naisilla levonorgestreelin pitoisuus veressä pieneni noin 50 prosenttia. Efavirensin tiedetään voimistavan tietyn maksaentsyymien (CYP3A4:n) vaikutusta, ja tämä entsyymi osallistuu levonorgestreelin hajottamiseen. Tämä voi johtaa siihen, että Levonellen ehkäisyvaikutus heikentyy.

Vaikka jäsenvaltiot olivat yhtä mieltä siitä, että efavirensin ja levonorgestreelin välillä on yhteisvaikutus ja että tämä tieto pitäisi lisätä valmistetietoihin, ne eivät kuitenkaan päässeet sopimukseen siitä, miten tätä yhteisvaikutusta tulisi hallita ja olisivatko annoksen muuttamista koskevat erityissuosituksen tarpeen niille naisille, jotka ottavat Levonellea efavirensihoidon tai muilla sellaisilla lääkkeillä annettavan hoidon aikana, joiden tiedetään pienentävän levonorgestreelipitoisuutta. Yhdistynyt kuningaskunta siirsi asian lääkevalmistekomitealle 1. lokakuuta 2015 välimiesmenettelyyn.

Menettelyn perusteena olivat Italian ilmaiset huolenaiheet siitä, että on liian vähän kliinisiä tietoja, jotka tukisivat Levonellen annoksen kaksinkertaistamista silloin, kun nainen käyttää sen kanssa yhteisvaikuttavaa lääkettä. Lisäksi oli myös huolenaiheita siitä, että koska Levonellea on useissa EU:n jäsenvaltioissa saatavana ilman lääkärin määräystä, uudet ohjeet voisivat johtaa lääkitysvirheisiin, koska potilas ei välttämättä konsultoi terveydenhuollon ammattilaista ennen lääkkeen ottamista.

Mitkä ovat lääkevalmistekomitean johtopäätökset?

Lääkevalmistekomitea totesi, että efavirensin samanaikaisen käytön yhteydessä havaittu levonorgestreelipitoisuuden pieneneminen veressä oli samankaltaista kuin muiden sen kanssa yhteisvaikuttavien lääkkeiden (ns. maksaentsyymien indusoijien) yhteydessä havaittu pieneneminen (näihin lääkkeisiin kuuluvat tietyt tuberkuloosi- ja epilepsialääkkeet sekä makikuismaa sisältävät kasvirohdoslääkkeet). Näihin lääkkeisiin, jotka kaikki voimistavat CYP3A4-maksaentsyymien vaikutusta, liittyviä yhteisvaikutuksia ja hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita koskevien tietojen perusteella lääkevalmistekomitea päätti, että näiden lääkkeiden ja Levonellen väliset yhteisvaikutukset voivat estää Levonellen tehokkaan vaikutuksen ja johtaa ehkäisyn epäonnistumiseen. Lääkevalmistekomitea suositteli, että maksaentsyymien indusoijia käyttävien naisten olisi käytettävä Levonellen sijasta ei-hormonaalista jälkiehkäisyä (esimerkiksi kuparikierukkaa), johon maksaentsyymejä indusoivat lääkkeet eivät vaikuta. Silloin kun tämä ei ole mahdollista, lääkevalmistekomitea katsoi, että Levonellen annoksen kaksinkertaistaminen 1 500 mikrogrammasta 3 000 mikrogrammaan on suositeltavaa veren levonorgestreelipitoisuuden pienenemisen kompensoimiseksi. Suuremman annoksen ei oleteta suurentavan haittavaikutusten riskiä. Levonellen asianmukaisen käytön varmistamiseksi lääkevalmistekomitea suositteli myös, että lääkkeen ulkopakkaukseen ja pakkauselosteeseen lisätään ohjeet siitä, milloin kaksinkertainen annos tulisi ottaa. Sekä potilailta että asianomaisilta terveydenhuollon ammattilaisilta pyydettiin palautetta siitä, pystyvätkö naiset päättelemään annettujen ohjeiden perusteella, milloin on otettava kaksinkertainen annos kerta-annoksen sijasta.

Vaikka arvioinnissa ei käsitelty 750 mikrogramman Levonelle-tabletteja, lääkevalmistekomitea suositteli, että samat muutokset olisi tehtävä myös niiden valmistetietoihin.

Euroopan komissio antoi EU:n laajuisen laillisesti sitovan päätöksen lääkevalmistekomitean Levonellea koskevien suositusten täytäntöönpanosta 01.08.2016.