



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2016.08.01.
EMA/353887/2016
EMA/H/A-13/1427

Kérdések és válaszok a Levonelle-lel és kapcsolódó nevekkel (levonorgesztrel, 1500 mikrogramm tabletta) kapcsolatban

A 2008/1234/EK rendelet 13. cikke értelmében lefolytatott eljárás eredménye

2016. május 26-án az Európai Gyógyszerügynökség elvégezte a Levonelle sürgősségi fogamzásgátló (levonorgesztrel, 1500 mikrogramm tabletta) és kapcsolódó nevek felülvizsgálatát. Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) a Levonelle kétszeres dózisát javasolta bizonyos, a Levonelle-lel kölcsönhatásba lépő gyógyszerekkel (például az efavirenz és a ritonavir HIV-ellenes szerekkel, orbáncfüvet tartalmazó bizonyos tuberkulózis-ellenes, epilepszia-ellenes gyógyszerekkel és növényi készítményekkel) való együttes alkalmazás esetén. Ugyanakkor csak abban az esetben szabad ezen gyógyszerekkel együtt alkalmazni a Levonelle-t, ha semmilyen nem hormonális sürgősségi fogamzásgátló módszer (például vörösréz tartalmú méhen belüli eszköz) nem választható. A Levonelle megfelelő alkalmazásának biztosítása érdekében a CHMP javasolta a gyógyszer külső csomagolásán és az alkalmazási előírásban egyaránt feltüntetni, hogy mikor ajánlott kétszeres adagot bevenni.

Mi a Levonelle?

A Levonelle egy sürgősségi fogamzásgátló, amelyet a nem kívánt terhesség megelőzésére alkalmaznak a védekezés nélküli együttlétet vagy a fogamzásgátló módszer sikertelenségét követő 72 órán (3 napon) belül. A Levonelle levonorgesztrelt tartalmaz, amely főként az ovuláció megelőzése vagy késleltetése révén hat. Minél rövidebb időn belül alkalmazzák a védekezés nélküli szexuális együttlét után, annál hatásosabb. Egy, 1500 mikrogramm levonorgesztrelt tartalmazó tabletta, illetve két, egyenként 750 mikrogramm levonorgesztrelt tartalmazó tabletta formájában forgalmazzák. Ez a felülvizsgálat csak az 1500 mikrogrammos tablettára vonatkozik.

A legtöbb EU-tagállamban a Levonelle és kapcsolódó nevek recept nélkül kaphatóak. Ezeket a gyógyszereket a Richter Gedeon Plc forgalmazza.

Miért végezték el a Levonelle felülvizsgálatát?

A Levonelle forgalomba hozatalát kölcsönös elismerési eljárás keretében engedélyezték az Egyesült Királyságban 2004. június 15-én kiadott eredeti engedély alapján. 2014. szeptember 17-én a



Levonelle-t forgalmazó vállalat kérte a forgalomba hozatali engedély módosítását a kísérőiratokban a Levonelle-lel kölcsönhatásba lépő gyógyszereknek az efavirenz HIV-ellenes gyógyszerrel való kiegészítése céljából. A vállalat el kívánta ismertetni ezt a módosítást Ausztriában, Belgiumban, Csehországban, Dániában, Észtországban, Franciaországban, Németországban, Görögországban, Írországon, Olaszországban, Litvániában, Luxemburgban, Hollandiában, Norvégiában, Lengyelországban, Portugáliában, Spanyolországban és Svédországban. A kérelmet egy vizsgálatra alapozták, amely szerint a levonorgesztrel vérszintje körülbelül 50%-ára csökkent az efavirenzt szedő nőknél, amely szer ismertén növeli egy bizonyos májenzim (CYP3A4) aktivitását, amely a levonorgesztrel lebontásában játszik szerepet. Ez a Levonelle fogamzást gátló hatásának csökkenésével járhat.

Bár a tagállamok egyetértettek abban, hogy az efavirenz kölcsönhatásba lép a levonorgesztrellel, valamint, hogy ezt az információt fel kell tüntetni a kísérőiratokban, a tagállamok nem jutottak megegyezésre abban, hogy hogyan kell ezt a kölcsönhatást kezelni, valamint, hogy szükségesek-e konkrét ajánlások, például dózismódosítás a Levonelle-t efavirenzzel vagy egyéb levonorgesztrel-szintet csökkentő gyógyszerrel egy időben szedő nők esetében. 2015. október 1-jén az Egyesült Királyság az ügyet a CHMP elé terjesztette döntőbírósi eljárás céljából.

A betérjesztés indokait az Olaszország által kifejezésre juttatott azon aggályok képezték, amelyek szerint nem áll rendelkezésre elégséges klinikai adat a Levonelle kétszeres dózisának támogatására a Levonelle-lel kölcsönhatásba lépő gyógyszereket egyaránt szedő nők esetében. További aggályok szerint a Levonelle több tagállamban recept nélkül kapható, így bármilyen új ajánlás közzététele gyógyszerelési hibákhoz vezethet, mivel nem feltétlenül történik minden esetben egészségügyi szakemberrel való konzultáció a gyógyszer bevitelét megelőzően.

Milyen következtetésre jutott a CHMP?

A CHMP megjegyezte, hogy a levonorgesztrel vérszintjében az efavirenz hatására bekövetkezett csökkenés hasonló azon egyéb gyógyszerek (úgynevezett májenzim-indukálók) hatásához, amelyek kölcsönhatásba lépnek a levonorgesztrellel (ideértve bizonyos, orbáncfűvet tartalmazó tuberkulózis-ellenes, epilepszia-ellenes gyógyszereket és növényi készítményeket). A CYP3A4 májenzim aktivitását növelő gyógyszerekkel való interakcióról, valamint a kombinált hormonális fogamzásgátlókról szóló adatok alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az ezen gyógyszerek és a Levonelle között létrejövő kölcsönhatások megakadályozhatják a Levonelle hatásának kifejtését, és a fogamzásgátlás sikertelenségéhez vezethetnek. A CHMP azt javasolta, hogy a májenzim-indukáló gyógyszert szedő nők nem hormonális sürgősségi fogamzásgátló módszert (például vörösréz tartalmú méhen belüli eszközt) alkalmazzanak inkább, mivel azokra nincsenek hatással a májenzim-indukáló gyógyszerek. Ugyanakkor amennyiben ez nem lehetséges, a CHMP véleménye szerint a Levonelle kétszeres dózisa, 1500 helyett 3000 mikrogramm ajánlott a levonorgesztrel vérszintjében bekövetkezett csökkenés kompenzálására. Nem várható a mellékhatások kockázatának emelkedése a magasabb dózis miatt. A Levonelle megfelelő alkalmazásának biztosítása érdekében a CHMP javasolta a gyógyszer külső csomagolásán és az alkalmazási előírásban egyaránt feltüntetni, hogy mikor ajánlott kétszeres adagot bevenni. Visszajelzést kértek betegektől és az érintett egészségügyi szakemberektől az afelől való megbizonyosodás érdekében, hogy a nők a számukra nyújtott információ alapján meg tudják határozni, hogy mikor kell az egyszeres adag helyett kétszeres adag gyógyszert bevenni.

Bár a felülvizsgálat nem terjedt ki a 750 mikrogrammos Levonelle tablettára, a CHMP hasonló módosítások megfontolását javasolta ezen gyógyszerekre vonatkozóan.

Az Európai Bizottság EU-szerte jogilag kötelező érvényű döntést hozott a CHMP Levonelle-re vonatkozó ajánlásainak végrehajtása céljából 2016.08.01-n.