



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Jautājumi un atbildes par *Levonelle* un sinonīmiskajiem nosaukumiem (levonorgestrels, 1500 mikrogramu tabletes)

Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1234/2008 13. pantu veiktās procedūras iznākums.

2016. gada 26. maijā Eiropas Zāļu aģentūra pabeidza pārskatīšanas procedūru par „avārijas” kontracepcijas līdzekli *Levonelle* (levonorgestrels, 1500 mikrogramu tabletes) un sinonīmisko nosaukumu zālēm. Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ieteica, ieņemot *Levonelle* vienlaikus ar noteiktām mijiedarbību izraisošām zālēm (tostarp HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās zāles efavirenzu un ritonavīru, noteiktas zāles tuberkulozes un epilepsijas ārstēšanai un asinszāli saturošas augu izcelsmes zāles), lietot dubultu *Levonelle* devu. Tomēr *Levonelle* ir jālieto vienlaikus ar šīm zālēm tikai tad, ja nav iespējams lietot nehormonālu „avārijas” kontracepcijas līdzekli (piemēram, intrauterīno spirāli ar varu). Lai pārliecinātos, ka *Levonelle* tiek lietotas pareizi, *CHMP* ieteica uz zāļu ārējā iepakojuma un zāļu lietošanas instrukcijā iekļaut ieteikumus, kādos gadījumos lietot dubultu devu.

### Kas ir *Levonelle*?

*Levonelle* ir „avārijas” kontracepcijas līdzeklis, ko lieto, lai novērstu nevēlamas grūtniecības iestāšanos, ieņemot tabletes 72 stundu (3 dienu) laikā pēc neaizsargāta dzimumakta vai kontracepcijas metodes neveiksmes gadījumā. *Levonelle* satur levonorgestrelu, kas galvenokārt darbojas, nomācot vai aizkavējot ovulāciju. Jo ātrāk pēc neaizsargātā dzimumakta tiek ieņemta tablete, jo labāk tā darbosies. Tas ir pieejams vienas tabletes veidā, kas satur 1500 mikrogramu levonorgestreļa, vai divu tablešu veidā, no kurām katra satur 750 mikrogramus levonorgestreļa. Šī pārskata procedūra attiecas tikai uz 1500 mikrogramu tabletēm.

Lielākajā daļā ES dalībvalstu *Levonelle* un sinonīmisko nosaukumu zāles var iegādāties bez receptes. Uzņēmums, kas tirgū piedāvā šīs zāles, ir *Gedeon Richter Plc*.

### Kādēļ tika pārskatīta informācija par *Levonelle*?

*Levonelle* ir reģistrētas Eiropas Savienībā savstarpējās atzīšanas procedūrā, pamatojoties uz 2004. gada 15. jūnijā Apvienotajā Karalistē sākotnēji izsniegto reģistrācijas apliecību. 2014. gada



17. septembrī uzņēmums iesniedza pieteikumu *Levonelle* reģistrācijas apliecībā veikt izmaiņas, iekļaujot zāļu lietošanas instrukcijā HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās zāles efavirenu kā mijiedarbību izraisošas zāles. Uzņēmums vēlējas, lai šīs izmaiņas tiktu atzītas Austrijā, Beļģijā, Čehijas Republikā, Dānijā, Igaunijā, Francijā, Vācijā, Grieķijā, Īrijā, Itālijā, Latvijā, Luksemburgā, Nīderlandē, Norvēģijā, Polijā, Portugālē, Spānijā un Zviedrijā. Pieteikuma pamatā bija pētījums, kurš apliecināja, ka levonorgestrela līmenis asinīs tiek samazināts par aptuveni 50 % sievietēm, kuras lieto efavirenu, kurš palielina noteikta aknu enzīma (CYP3A4) aktivitāti, kas ir iesaistīts levonorgestrela sadalīšanās procesos organismā. Tas var norādīt, ka tiek samazināta *Levonelle* kontracepcijas efektivitāte.

Lai gan dalībvalstis kopīgi atzina, ka efavirens mijiedarbojas ar levonorgestrelu un ka šī informācija ir jāiekļauj zāļu lietošanas instrukcijā, tās nespēja panākt vienošanos par to, kā pārvaldīt šo mijiedarbību un vai ir nepieciešami konkrēti ieteikumi, piemēram, devas pielāgošana sievietēm, kuras lieto *Levonelle* vienlaikus ar efavirenu vai citām zālēm, kuras tāpat kā efavirens samazina levonorgestrela līmeni asinīs. 2015. gada 1. oktobrī Apvienotā Karaliste iesniedza lietu *CHMP* izskatīšanai arbitrāžas procedūras ietvaros.

Pārvērtēšanas pamatā bija Itālijas paustās bažas par to, ka nav pietiekamu datu, kas pamato *Levonelle* dubultas devas lietošanu gadījumos, kad sieviete vienlaikus lieto zāles, kas mijiedarbojas ar *Levonelle*. Turklāt pastāvēja bažas sakarā ar to, ka *Levonelle* ir pieejamas bez receptes daudzās ES dalībvalstīs, un līdz ar to jebkurš jauns ieteikums varētu radīt zāļu lietošanas kļūdas, jo ne vienmēr pirms zāļu lietošanas veselības aprūpes speciālistam tiek jautāts padoms.

## **Kādi ir *CHMP* secinājumi?**

*CHMP* atzīmēja, ka levonorgestrela līmeņa samazināšanās asinīs, lietojot vienlaikus ar efavirenu, bija līdzīga kā citu zāļu (tā dēvēto aknu enzīmu induktoru) lietošanas gadījumā, kas mijiedarbojas ar levonorgestrelu (tostarp noteiktas zāles tuberkulozes un epilepsijas ārstēšanai un asinszāli saturošas augu izcelsmes zāles). Pamatojoties uz datiem par mijiedarbību ar šīm zālēm, kuras palielina aknu enzīma CYP3A4 aktivitāti, kā arī datiem par kombinētajiem hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem, *CHMP* secināja, ka šo zāļu un *Levonelle* mijiedarbība var ietekmēt *Levonelle* efektivitāti un kontracepcijas metode var neizdoties. *CHMP* ieteica sievietēm, kas lieto aknu enzīmu induktorus, tā vietā izmantot nehormonālas avārijas kontracepcijas līdzekļus (piemēram, intrauterīno spirāli ar varu), kurus neietekmē aknu enzīmu inducētāji. Tomēr, ja šī metode nav iespējama, *CHMP* uzskatīja, ka ir ieteicams dubultot *Levonelle* devu no 1500 līdz 3000 mikrogramiem, lai kompensētu levonorgestrela līmeņa samazināšanos asinīs. Nav sagaidāms, ka lielāka deva varētu izraisīt nevēlamu blakusparādību risku. Lai pārliecinātos, ka *Levonelle* tiek lietotas pareizi, *CHMP* ieteica uz zāļu ārējā iepakojuma un zāļu lietošanas instrukcijā iekļaut ieteikumus, kādos gadījumos lietot dubultu devu. Pacienti un attiecīgajiem veselības aprūpes speciālistiem lūdza sniegt atsauksmes, lai pārliecinātos, vai sievietes spēj noteikt, kad lietot dubultu devu un kad vienu devu, pamatojoties uz norādīto informāciju.

Lai gan pārskata procedūrā netika iekļautas 750 mikrogramu *Levonelle* tabletes, *CHMP* ieteica arī šīm zālēm apsvērt līdzīgu izmaiņu ieviešanu.

Eiropas Komisija 2016. Gada 01/08/2016 izdeva visās Eiropas Savienības valstīs juridiski saistošu lēmumu ieviest *CHMP* ieteikumus par *Levonelle*.