



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Vragen en antwoorden inzake Levonelle en verwante namen (levonorgestrel, 1 500 microgram tabletten)

Uitkomst van een procedure krachtens artikel 13 van Verordening (EG) nr. 1234/2008

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft de beoordeling van de noodanticonceptie Levonelle (levonorgestrel, tabletten van 1 500 microgram) en verwante namen op 26 mei 2016 afgerond. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau heeft aanbevolen de dosis van Levonelle te verdubbelen wanneer Levonelle wordt ingenomen met bepaalde geneesmiddelen die een interactie vertonen (waaronder de hiv-geneesmiddelen efavirenz en ritonavir, bepaalde geneesmiddelen tegen tuberculose en kruidengeneesmiddelen met sint-janskruid). Levonelle dient echter alleen met deze geneesmiddelen te worden gebruikt wanneer een niet-hormonaal noodanticonceptivum (d.w.z. een koperhoudend 'spiraaltje') geen optie is. Om een correct gebruik van Levonelle te garanderen, heeft het CHMP aanbevolen om op zowel de buitenverpakking als in de bijsluiter van het geneesmiddel te vermelden wanneer een dubbele dosis moet worden ingenomen.

Wat is Levonelle?

Levonelle is een oraal noodanticonceptivum ('morning-afterpil') die wordt gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen bij inname binnen 72 uur (drie dagen) na onbeschermd geslachtsgemeenschap of falen van een anticonceptiemethode. Levonelle bevat levonorgestrel; de werking hiervan berust hoofdzakelijk op onderdrukking of uitstel van de eisprong. Hoe eerder de tablet na onbeschermd seks wordt ingenomen, hoe effectiever de werking. Het middel is beschikbaar als een enkelvoudige tablet die 1 500 microgram levonorgestrel bevat of als twee tabletten elk met 750 microgram levonorgestrel. Deze beoordeling had alleen betrekking op de tabletten met 1 500 microgram.

In de meeste EU-lidstaten is voor Levonelle en verwante namen geen doktersvoorschrift nodig. Het bedrijf dat deze geneesmiddelen in de handel brengt, is Gedeon Richter Plc.

Waarom werd Levonelle beoordeeld?

Levonelle is in de EU goedgekeurd via een procedure van wederzijdse erkenning gebaseerd op een initiële goedkeuring verleend door het Verenigd Koninkrijk op 15 juni 2004. Op 17 september 2014



diende het bedrijf voor Levonelle een verzoek in voor wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen om het hiv-geneesmiddel efavirenz in de productinformatie op te nemen als een geneesmiddel dat een interactie vertoont. Het bedrijf wilde dat deze wijziging werd erkend in België, Denemarken, Duitsland, Estland, Frankrijk, Griekenland, Ierland, Italië, Letland, Luxemburg, Nederland, Noorwegen, Oostenrijk, Polen, Portugal, Spanje, Tsjechië en Zweden. De aanvraag was gebaseerd op een onderzoek waaruit bleek dat de bloedspiegels van levonorgestrel met ongeveer 50% afnamen bij vrouwen die efavirenz innamen. Van dit middel is bekend dat het de activiteit verhoogt van een bepaald leverenzym (CYP3A4) dat betrokken is bij de afbraak van levonorgestrel. Dit zou kunnen betekenen dat de anticonceptieve effecten van Levonelle worden verminderd.

Hoewel de lidstaten het erover eens waren dat efavirenz een interactie vertoont met levonorgestrel en dat deze informatie moet worden opgenomen in de productinformatie, konden de lidstaten geen overeenstemming bereiken over hoe deze interactie moest worden aangepakt en of er specifieke aanbevelingen zoals een dosisaanpassing nodig waren voor vrouwen die Levonelle gebruikten tegelijk met efavirenz of andere geneesmiddelen die eveneens de levonorgestrelspiegels verlagen. Het Verenigd Koninkrijk verwees de zaak op 1 oktober 2015 voor arbitrage naar het CHMP.

De redenen voor de verwijzing waren bedenkingen bij Italië dat er onvoldoende klinische gegevens zijn die verdubbeling van de dosis levonorgestrel ondersteunen in gevallen waarin de vrouw ook een geneesmiddel inneemt dat met Levonelle een interactie vertoont. Bovendien waren er bedenkingen dat, aangezien Levonelle in veel EU-lidstaten zonder doktersvoorschrift verkrijgbaar is, een nieuw uitgebracht advies zou kunnen leiden tot medicatiefouten aangezien er vóór het gebruik mogelijk niet altijd een zorgprofessional is geraadpleegd.

Wat zijn de conclusies van het CHMP?

Het CHMP merkte op dat de dalingen in de bloedspiegels van levonorgestrel die met efavirenz werden waargenomen, overeenkwamen met de spiegels bij gebruik van andere geneesmiddelen (zogenoemde leverenzyminductoren) die een interactie met levonorgestrel vertonen (waaronder bepaalde geneesmiddelen tegen tuberculose en epilepsie en kruidengeneesmiddelen met sint-janskruid). Gebaseerd op gegevens voor interacties met deze geneesmiddelen, die alle de activiteit van het leverenzym CYP3A4 verhogen, evenals gegevens over gecombineerde hormonale anticonceptiva, concludeerde het CHMP dat interacties tussen deze geneesmiddelen en Levonelle de effectieve werking van Levonelle kunnen verhinderen en zouden kunnen leiden tot falen van de anticonceptie. Het CHMP adviseerde dat vrouwen die leverenzyminductoren gebruiken, in plaats daarvan een niet-hormonaal noodanticonceptiemiddel zouden moeten gebruiken (d.w.z. een koperhoudend 'spiraaltje') dat niet wordt beïnvloed door geneesmiddelen die leverenzymen induceren. Wanneer dit echter geen optie is, was het CHMP van oordeel dat verdubbeling van de dosis van Levonelle van 1 500 tot 3 000 microgram aan te bevelen is ter compensatie van de daling van de levonorgestrelspiegels in het bloed. Naar verwachting neemt het risico op bijwerkingen niet toe door de hogere dosis. Voor een correct gebruik van Levonelle heeft het CHMP ook aanbevolen om op zowel de buitenverpakking als in de bijsluiter van het geneesmiddel te vermelden wanneer een dubbele dosis moet worden ingenomen. Aan patiënten en betreffende zorgprofessionals werd om terugkoppeling gevraagd om ervoor te zorgen dat vrouwen konden vaststellen wanneer op grond van de verstrekte informatie een dubbele dosis in plaats van een enkele dosis moet worden ingenomen.

Hoewel de beoordeling geen betrekking had op de Levonelle-tabletten met 750 microgram, adviseerde het CHMP dat voor deze geneesmiddelen vergelijkbare wijzigingen moeten worden overwogen.

De Europese Commissie nam inzake dit advies een EU-breed juridisch bindend besluit om op 01/08/2016 de aanbevelingen van het CHMP inzake Levonelle toe te passen.