



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Vprašanja in odgovori o zdravilu Levonelle in povezanih imenih (levonorgestrel, 1 500-mikrogramske tablete)

Rezultat postopka v skladu s členom 13 Uredbe (ES) št. 1234/2008

Evropska agencija za zdravila je 26. maja 2016 zaključila pregled urgentnega kontracepcijskega zdravila Levonelle (levonorgestrel, 1 500-mikrogramske tablete) in povezanih imen. Odbor agencije za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je priporočil, da se v primeru, ko se zdravilo Levonelle jemlje hkrati z nekaterimi medsebojno delujočimi zdravili (vključno z zdraviloma proti virusu HIV efavirenz in ritonavir, nekaterimi zdravili proti tuberkulozi in epilepsiji ter zeliščnimi zdravili, ki vsebujejo šentjanževko), odmerek zdravila Levonelle podvoji. Vendar pa se sme zdravilo Levonelle s temi zdravili uporabljati le, kadar ni možna uporaba nehormonskega urgentnega kontraceptiva (tj. bakrenega intrauterinega pripomočka). Da bi zagotovili ustrezno uporabo zdravila Levonelle, je odbor CHMP priporočil vključitev nasveta o tem, kdaj vzeti dvojni odmerek zdravila, na zunanjo ovojnino in v navodilo za uporabo.

### Kaj je zdravilo Levonelle?

Zdravilo Levonelle je urgentni kontraceptiv, ki se uporablja za preprečevanje nenačrtovane nosečnosti v 72 urah (treh dneh) po nezaščitenem spolnem odnosu ali pri pomanjkljivi kontracepcijski metodi. Zdravilo Levonelle vsebuje levonorgestrel, ki deluje predvsem tako, da prepreči ali odloži ovulacijo. Prej kot se po nezaščitenem spolnem odnosu vzame, bolj učinkovit bo. Na voljo je v obliki posamezne tablete, ki vsebuje 1 500 mikrogramov levonorgestrela, ali v obliki dveh tablet, od katerih vsaka vsebuje 750 mikrogramov levonorgestrela. V tem pregledu so bile obravnavane le 1 500-mikrogramske tablete.

V večini držav članic EU je mogoče zdravilo Levonelle in povezana imena dobiti brez recepta. Ta zdravila trži farmacevtska družba Gedeon Richter Plc.

### Zakaj je bilo zdravilo Levonelle pregledano?

Zdravilo Levonelle je bilo v EU odobreno za promet po postopku medsebojnega priznavanja na osnovi začetnega dovoljenja, ki ga je 15. junija 2004 podelilo Združeno kraljestvo. 17. septembra 2014 je podjetje za zdravilo Levonelle zaprosilo za spremembo dovoljenja za promet, s katero bi se v informacije o zdravilu kot medsebojno delujoče zdravilo dodalo zdravilo efavirenz. Družba je želela, da se ta sprememba prizna v Avstriji, Belgiji, na Češkem, Danskem, v Estoniji, Franciji, Grčiji, na Irskem,



v Italiji, Latviji, Luksemburgu, na Nizozemskem, v Nemčiji, na Poljskem, Portugalskem, v Španiji in na Švedskem. Prošnja je temeljila na študiji, ki je pokazala, da je raven levonorgestrela za okoli 50 % zmanjšana pri ženskah, ki jemljejo efavirenz, saj ta učinkovina zveča aktivnost določenega jetrnega encima (CYP3A4), ki razgrajuje levonorgestrel. To bi lahko pomenilo, da so kontracepcijski učinki zdravila Levonelle zmanjšani.

Čeprav so se države članice strinjale, da efavirenz medsebojno deluje z levonorgestrelom in da bi bilo to informacijo treba vključiti v informacije o zdravilu, se niso mogle zediniti o tem, kako naj bo ta interakcija obravnavana in katera specifična priporočila, kot npr. prilagoditev odmerka, so potrebna za ženske, ki jemljejo zdravilo Levonelle ob jemanju efavirenza ali drugih zdravil, ki prav tako zmanjšujejo ravni levonorgestrela. 1. oktobra 2015 je Združeno kraljestvo z namenom arbitraže zadevo napotilo na odbor CHMP.

Razlog za napotitev so bili pomisleki Italije, da ni zadostnih kliničnih podatkov, da bi v primerih, kadar ženska jemlje tudi zdravilo, ki medsebojno deluje z zdravilom Levonelle, podprli podvojitev odmerka zdravila Levonelle. Poleg tega so obstajali pomisleki, da bi, glede na to, da je v številnih državah članica EU zdravilo Levonelle na voljo brez recepta, vsako novo izdano navodilo lahko privedlo do napak pri jemanju, saj pred jemanjem zdravila ni vedno posveta z zdravnikom.

## **Kakšni so zaključki odbora CHMP?**

Odbor CHMP je ugotovil, da so zmanjševanja ravni levonorgestrela v krvi pri jemanju efavirenza podobna, kot so opažena pri drugih zdravilih (t. i. induktorjih jetrnih encimov), ki medsebojno delujejo z levonorgestrelom (vključno z nekaterimi zdravili proti tuberkulozi in epilepsiji ter zeliščnimi zdravili, ki vsebujejo šentjanževko). Na osnovi podatkov o medsebojnem delovanju s temi zdravili, ki vsa povečajo aktivnost jetrnega encima CYP3A4, in podatkov o kombiniranih hormonskih kontraceptivih je odbor CHMP zaključil, da bi medsebojno delovanje med temi zdravili in zdravilom Levonelle lahko preprečevalo učinkovito delovanje zdravila Levonelle in povzročilo, da je kontracepcija neuspešna. Odbor CHMP je priporočil, naj ženske, ki uporabljajo induktorje jetrnih encimov, namesto tega rajši uporabljajo nehormonski urgentni kontraceptiv (tj. bakren intrauterini pripomoček), na katerega jetrne encime inducirajoča zdravila ne vplivajo. Kadar to ni mogoče, pa je po mnenju odbora CHMP za nadomestitev zmanjšanja krvne ravni levonorgestrela smiselno podvojiti odmerek zdravila Levonelle s 1 500 na 3 000 mikrogramov. Ob večjem odmerku ni pričakovati povečanega tveganja za neželene učinke. Da bi zagotovili ustrezno uporabo zdravila Levonelle, je odbor CHMP priporočil tudi, da se nasvet o tem, kdaj vzeti dvojni odmerek zdravila, doda na zunanjo ovojnino in v navodilo za uporabo. Zaželjene so bile povratne informacije uporabnic in udeleženih zdravstvenih delavcev, da bi zagotovili, da na osnovi predloženih informacij ženske lahko prepoznajo, kdaj morajo namesto enojnega vzeti dvojni odmerek.

Čeprav pregled ni vključeval zdravila Levonelle v obliki 750-mikrogramskih tablet, je odbor CHMP priporočil, da se podobne spremembe pretehtajo tudi za ta zdravila.

Evropska komisija je dne 01/08/2016 izdala končno pravno zavezujočo odločbo za vse države članice EU, da uvedejo priporočila odbora CHMP o zdravilu Levonelle.