



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Domande e risposte su Levonelle e denominazioni associate (levonorgestrel, compresse da 1500 microgrammi)

Esito di una procedura ai sensi dell'articolo 13 del regolamento (CE) n. 1234/2008

Il 26 maggio 2016, l'Agenzia europea per i medicinali ha terminato la revisione del contraccettivo d'emergenza Levonelle (levonorgestrel, 1500 microgrammi compresse) e denominazioni associate. Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha raccomandato di raddoppiare il dosaggio di Levonelle quando è assunto in associazione ad alcuni medicinali con cui interagisce (inclusi i medicinali anti-HIV efavirenz e ritonavir, alcuni medicinali per la tubercolosi e l'epilessia nonché i medicinali vegetali contenenti l'erba di S. Giovanni). Tuttavia, Levonelle deve essere usato con questi medicinali solo quando non è possibile utilizzare un contraccettivo d'emergenza non ormonale (ovvero un dispositivo intrauterino al rame). Per garantire l'utilizzo corretto di Levonelle, il CHMP ha raccomandato di aggiungere, sulla confezione esterna del medicinale e nel foglio illustrativo, consigli su quando assumere una dose doppia.

Che cos'è Levonelle?

Levonelle è un contraccettivo d'emergenza utilizzato per impedire gravidanze indesiderate quando assunto entro 72 ore (3 giorni) da un rapporto sessuale non protetto o dal fallimento di un metodo contraccettivo. Levonelle contiene levonorgestrel, che agisce principalmente impedendo o ritardando l'ovulazione. Quanto prima viene assunto dopo il rapporto sessuale non protetto, tanto più sarà efficace. È disponibile sotto forma di compressa singola contenente 1500 microgrammi di levonorgestrel o di due compresse contenenti ciascuna 750 microgrammi di levonorgestrel. La presente revisione ha preso in considerazione solo le compresse da 1500 microgrammi.

Nella maggior parte degli Stati membri dell'UE, Levonelle e denominazioni associate possono essere ottenuti senza prescrizione medica. La ditta che commercializza i medicinali è Gedeon Richter Plc.

Perché è stata condotta una revisione su Levonelle?

Levonelle è stato autorizzato nell'UE ai sensi di una procedura di mutuo riconoscimento basata su un'autorizzazione precedente concessa dal Regno Unito il 15 giugno 2004. Il 17 settembre 2014, la



ditta titolare di Levonelle ha richiesto una variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio finalizzata a includere nelle informazioni sul prodotto il medicinale anti-HIV efavirenz tra i farmaci con cui Levonelle interagisce. La ditta desiderava che questa variazione fosse riconosciuta in Austria, Belgio, Danimarca, Estonia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lettonia, Lussemburgo, Norvegia, Paesi Bassi, Polonia, Portogallo, Repubblica ceca, Spagna e Svezia. La richiesta si basava su uno studio che dimostrava come i livelli ematici di levonorgestrel fossero ridotti del 50 % circa in donne che assumevano efavirenz, noto per il fatto che aumenta l'attività di un particolare enzima epatico (CYP3A4) coinvolto nella disgregazione di levonorgestrel. Questo può significare che gli effetti contraccettivi di Levonelle sono ridotti.

Pur avendo concordato che efavirenz interagisce con levonorgestrel e che questo dato deve essere incluso nelle informazioni sul prodotto, gli Stati membri non sono riusciti ad accordarsi su come debba essere gestita tale interazione e se siano richieste raccomandazioni specifiche, come aggiustamenti della dose, per le donne che assumono Levonelle mentre sono in terapia con efavirenz o con altri medicinali che riducono anch'essi i livelli di levonorgestrel. Il 1 ottobre 2015, il Regno Unito ha deferito la questione al CHMP affinché la sottoponesse ad arbitrato.

I motivi del deferimento erano i timori espressi dall'Italia sul fatto che i dati clinici fossero insufficienti a supportare il raddoppio della dose di Levonelle nei casi in cui la donna stia assumendo anche un medicinale che interagisce con Levonelle. Vi erano inoltre timori che, essendo Levonelle disponibile senza prescrizione in molti Stati membri dell'UE, nuovi consigli potessero portare a errori terapeutici in quanto le donne non sempre consultano un operatore sanitario prima di assumere il medicinale.

Quali sono le conclusioni del CHMP?

Il CHMP ha notato che la riduzione dei livelli ematici di levonorgestrel osservati con efavirenz era simile a quella osservata con altri medicinali (i cosiddetti induttori degli enzimi epatici) che interagiscono con levonorgestrel (inclusi alcuni medicinali per la tubercolosi e l'epilessia nonché i medicinali vegetali contenenti l'erba di S. Giovanni). In base ai dati sulle interazioni con questi medicinali, i quali aumentano tutti l'attività dell'enzima epatico CYP3A4, oltre che ai dati sui contraccettivi ormonali combinati, il CHMP è giunto alla conclusione che le interazioni tra questi medicinali e Levonelle possono impedire a Levonelle di funzionare efficacemente e potrebbero portare a un fallimento della contraccezione. Il CHMP ha raccomandato che le donne che usano induttori degli enzimi epatici utilizzino invece un contraccettivo d'emergenza non ormonale (ovvero un dispositivo intrauterino al rame) il cui effetto non è influenzato dai medicinali induttori degli enzimi epatici. Tuttavia, quando questo non è possibile, il CHMP ha ritenuto che il raddoppio del dosaggio di Levonelle da 1500 a 3000 microgrammi fosse raccomandato per compensare la riduzione dei livelli ematici di levonorgestrel. Non è atteso un aumento del rischio di effetti indesiderati con l'incremento della dose. Per garantire l'utilizzo corretto di Levonelle, il CHMP ha anche raccomandato di aggiungere, sulla confezione esterna del medicinale e nel foglio illustrativo, consigli su quando assumere una dose doppia. È stato richiesto un riscontro da parte delle pazienti e degli operatori sanitari di riferimento per garantire che le donne sappiano distinguere, tra le informazioni fornite, quando usare una dose doppia rispetto a una dose singola.

Anche se la revisione non ha preso in considerazione le compresse di Levonelle da 750 microgrammi, il CHMP ha raccomandato che per questi medicinali fossero considerate variazioni simili.

In data 01/08/2016, la Commissione europea ha emesso una decisione giuridicamente vincolante a livello europeo relativa all'attuazione delle raccomandazioni del CHMP su Levonelle.