



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Întrebări și răspunsuri privind Levonelle și denumirile asociate (levonorgestrel, comprimate 1 500 micrograme)

Rezultatul unei proceduri în temeiul articolului 13 din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008

La 26 mai 2016, Agenția Europeană pentru Medicamente a încheiat o evaluare pentru contraceptivul de urgență Levonelle (levonorgestrel, comprimate 1 500 micrograme) și denumirile asociate. Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) al agenției a recomandat dublarea dozei de Levonelle atunci când medicamentul se administrează în asocieri cu anumite medicamente care interacționează (inclusiv medicamentele anti-HIV efavirenz și ritonavir, anumite medicamente pentru tuberculoză și epilepsie și medicamente din plante care conțin sunătoare). Cu toate acestea, Levonelle trebuie administrat împreună cu aceste medicamente doar atunci când un contraceptiv de urgență non-hormonal (și anume un dispozitiv intrauterin din cupru) nu reprezintă o opțiune. Pentru a asigura utilizarea corectă a Levonelle, CHMP a recomandat să se includă pe cutia și în prospectul medicamentului indicațiile de administrare a dozei duble.

### Ce este Levonelle?

Levonelle este un contraceptiv de urgență utilizat pentru a preveni riscul apariției unei sarcini nedorite în primele 72 de ore (3 zile) după un act sexual neprotejat sau în cazul ineficienței unei metode contraceptive. Levonelle conține levonorgestrel, care acționează în principal prin prevenirea sau întârzierea ovulației. Cu cât este luat mai curând după actul sexual neprotejat, cu atât este mai eficient. Este disponibil sub formă de comprimat unic care conține levonorgestrel 1 500 micrograme sau sub formă de două comprimate, fiecare conținând levonorgestrel 750 micrograme. Această evaluare a inclus doar comprimatele de 1 500 micrograme.

În majoritatea statelor membre, Levonelle și denumirile asociate se eliberează fără prescripție medicală. Compania care comercializează aceste medicamente este Gedeon Richter Plc.

### De ce a fost reevaluat Levonelle?

Levonelle a fost autorizat în UE prin intermediul procedurii de recunoaștere reciprocă ce are la bază o autorizare inițială acordată de Regatul Unit la 15 iunie 2004. La 17 septembrie 2014, compania care comercializează Levonelle a depus o cerere de modificare a autorizației de punere pe piață în vederea



introducerii medicamentului anti-HIV efavirenz ca medicament care interacționează în informațiile referitoare la produs. Compania a dorit recunoașterea acestei modificări în Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Luxemburg, Țările de Jos, Norvegia, Polonia, Portugalia, Spania și Suedia. La baza cererii a stat un studiu care a arătat că nivelurile sanguine de levonorgestrel s-au redus cu aproximativ 50% la femeile care iau efavirenz, despre care există informații că ar intensifica activitatea unei anumite enzime hepatice (CYP3A4) implicate în descompunerea levonorgestrelului. Aceasta ar putea însemna că efectele contraceptive ale Levonelle se diminuează.

Deși statele membre au fost de acord cu privire la interacțiunea dintre efavirenz și levonorgestrel și că aceste informații trebuie incluse în informațiile referitoare la produs, statele membre nu au reușit să ajungă la un acord privind modul în care ar trebui gestionată această interacțiune și dacă sunt necesare recomandări speciale, precum ajustarea dozei la femeile care iau Levonelle pe durata tratamentului cu efavirenz sau cu alte medicamente care diminuează de asemenea nivelurile de levonorgestrel. La 1 octombrie 2015, Regatul Unit a sesizat în acest sens CHMP în vederea unui arbitraj.

Sesizarea s-a întemeiat pe motivele de îngrijorare exprimate de Italia privind lipsa datelor clinice suficiente care să susțină dublarea dozei de Levonelle în cazurile în care o femeie ia și un medicament care interacționează cu Levonelle. În plus, având în vedere că Levonelle se eliberează fără prescripție medicală în multe state membre ale UE, au existat motive de îngrijorare legate de faptul că indicațiile noi publicate ar putea conduce la erori de medicație deoarece pot exista situații în care nu se consultă un profesionist din domeniul sănătății înainte de administrarea medicamentului.

## Care sunt concluziile CHMP?

CHMP a constatat că reducerea nivelurilor sanguine de levonorgestrel în asociere cu efavirenz a fost similară celei observate în asociere cu alte medicamente (așa-numiții inductori ai enzimelor hepatice) care interacționează cu levonorgestrel (inclusiv anumite medicamente pentru tuberculoză și epilepsie și medicamente din plante care conțin sunătoare). Pe baza datelor privind interacțiunile cu aceste medicamente care intensifică activitatea enzimei hepatice CYP3A4, cât și a datelor privind contraceptivele hormonale combinate, CHMP a concluzionat că interacțiunile dintre aceste medicamente și Levonelle pot împiedica Levonelle să acționeze în mod eficace și pot conduce la eșec contraceptiv. CHMP recomandă ca femeile care utilizează inductori ai enzimelor hepatice să utilizeze un contraceptiv de urgență non-hormonal (și anume un dispozitiv intrauterin din cupru) care nu este afectat de medicamente inductoare a enzimelor hepatice. Cu toate acestea, atunci când nu există această opțiune, CHMP a considerat că dublarea dozei de Levonelle de la 1 500 la 3 000 micrograme este recomandată pentru a compensa reducerea nivelurilor sanguine de levonorgestrel. Nu se preconizează ca doza superioară să crească riscul de apariție a reacțiilor adverse. Pentru a asigura utilizarea corectă a Levonelle, CHMP a recomandat de asemenea să se includă pe cutia și în prospectul medicamentului indicațiile de administrare a dozei duble. Au fost solicitate opiniile pacienților și profesioniștilor relevanți din domeniul sănătății pentru a se asigura că, pe baza informațiilor furnizate, femeile pot identifica situațiile în care trebuie să utilizeze o doză dublă și cele în care să utilizeze o doză unică.

Deși evaluarea nu a inclus comprimatele Levonelle de 750 micrograme, CHMP a recomandat să se ia în considerare modificări similare pentru aceste medicamente.

Comisia Europeană a emis o decizie pentru punerea în aplicare a recomandărilor CHMP referitoare la Levonelle, obligatorie din punct de vedere juridic pe întreg teritoriul UE, la 01/08/2016.