



GEDEON RICHTER PHARMA GmbH

GEDEON RICHTER PHARMA GmbH
Eiler Straße 3 W
D-51107 Köln

Telefon 0221 88890 444
Telefax 0180 3433366
E-Mail drugsafety@gedeonrichter.de
Internet www.gedeonrichter.de

Köln, 20.09.2016

Mitteilung an die Angehörigen der Gesundheitsberufe

Levonorgestrel-haltige hormonale Notfallkontrazeption (u. a. Postinor®): neue Empfehlung für Anwenderinnen von Leberenzyminduktoren

Sehr geehrte Damen und Herren,

Gedeon Richter Plc. möchte Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über Folgendes in Kenntnis setzen:

Zusammenfassung

- Frauen, die eine Notfallkontrazeption wünschen und innerhalb der letzten 4 Wochen enzyminduzierende Arzneimittel eingenommen haben, sollte zur Anwendung eines nicht-hormonellen Notfallkontrazeptivums, d. h. einer Kupferspirale (Kupfer-IUP), geraten werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte ihnen empfohlen werden, die übliche Dosis von Levonorgestrel von 1,5 mg auf 3 mg zu verdoppeln, um die Verringerung der Plasmaspiegel von Levonorgestrel zu kompensieren (siehe unten).
- Die Anwendung einiger enzyminduzierender Arzneimittel während der Schwangerschaft wurde mit Geburtsfehlern in Verbindung gebracht. Es ist daher wichtig, dass bei Anwenderinnen dieser Arzneimittel nach der Einnahme von Postinor® oder anderen Levonorgestrel-haltigen Notfallkontrazeptiva eine Schwangerschaft ausgeschlossen wird und dass diese hinsichtlich zuverlässiger, regelmäßig anzuwendender kontrazeptiver Methoden beraten werden.

Bankverbindung:

Bayerische Hypo- und Vereinsbank AG, Frankfurt/Main

€-Konto: 367928930 BLZ 503 201 91
IBAN: DE97 5032 0191 0367 9289 30
BIC: HYVEDEMM

\$/-Konto: 878930029 BLZ 503 201 91
IBAN: DE60 7002 0270 0878 9300 29
BIC: HYVEDEMM

Erfüllungsort und Gerichtsstand ist:
Frankfurt am Main
Sitz der Gesellschaft: Eschborn/Taunus

Geschäftsführer: Tibor Horváth
Amtsgericht: Frankfurt/Main HRB 9855
Rechtsform: GmbH
Ust-Id.-Nr.: DE11387061

Arzneimittel, die die Plasmaspiegel von Levonorgestrel beeinflussen

- Einige Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie (z. B. Barbiturate, Primidon, Phenytoin oder Carbamazepin)
 - Einige Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose (z. B. Rifampicin, Rifabutin)
 - Einige Arzneimittel zur Behandlung von HIV (z. B. Ritonavir, Efavirenz)
 - Einige Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen (z. B. Griseofulvin)
 - Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten
-
- Der Metabolismus von Levonorgestrel wird bekanntermaßen bei gleichzeitiger Anwendung von Leberenzyminduktoren, hauptsächlich CYP3A4-Enzyminduktoren, erhöht. Aktuelle Daten zeigen, dass die gleichzeitige Anwendung des antiretroviralen Efavirenz (ein Arzneimittel zur Behandlung von HIV) die Plasmaspiegel von Levonorgestrel (AUC) um ungefähr 50 % verringert. Andere Leberenzyminduktoren können ähnliche Verringerungen der Plasmaspiegel hervorrufen. Die Verringerung der Plasmaspiegel von Levonorgestrel kann die kontrazeptive Wirksamkeit von Levonorgestrel-haltigen Notfallkontrazeptiva verringern.
 - Es wird nicht angenommen, dass die höhere Dosis bei Anwenderinnen, die eine doppelte Dosis Postinor® oder eines anderen Levonorgestrel-haltigen Notfallkontrazeptivums einnehmen zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen führt. Jedoch wurde die spezifische Kombination einer doppelten Dosis Levonorgestrel während der gleichzeitigen Anwendung eines Enzym-Induktors nicht untersucht. Anwenderinnen oder Angehörige der Gesundheitsberufe werden daher gebeten, jegliche Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung einer doppelten Dosis auftreten, zu melden.
 - Die Angehörigen der Gesundheitsberufe werden darauf hingewiesen, dass Kupferspiralen (Kupfer-IUP) als nicht-hormonelles Notfallkontrazeptivum eingesetzt werden können. Da diese nicht durch enzyminduzierende Arzneimittel beeinflusst werden, stellen Kupferspiralen für einige Frauen, einschließlich der Frauen, die enzyminduzierende Arzneimittel oder pflanzliche Präparate eingenommen haben, eine geeignete Alternative dar.

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken

Levonorgestrel-haltige Notfallkontrazeptiva sind als einzelne Tablette mit 1,5 mg oder zwei Tabletten mit 0,75 mg Levonorgestrel erhältlich, die in einer Einzeldosis von 1,5 mg zur Notfallkontrazeption innerhalb von 72 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr oder bei Versagen einer Verhütungsmethode eingenommen wird. Die Wirksamkeit ist am höchsten, wenn es unmittelbar nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr eingenommen wird und verringert sich, je später die Einnahme erfolgt (von 95 % innerhalb von 24 Stunden bis hin zu 58 % bei Beginn der Behandlung nach 48 bis 72 Stunden).

Bankverbindung:

Bayerische Hypo- und Vereinsbank AG, Frankfurt/Main

€-Konto: 367928930 BLZ 503 201 91
IBAN: DE97 5032 0191 0367 9289 30
BIC: HYVEDEMM

\$/-Konto: 878930029 BLZ 503 201 91
IBAN: DE60 7002 0270 0878 9300 29
BIC: HYVEDEMM

Erfüllungsort und Gerichtsstand ist:
Frankfurt am Main
Sitz der Gesellschaft: Eschborn/Taunus

Geschäftsführer: Tibor Horváth
Amtsgericht: Frankfurt/Main HRB 9855
Rechtsform: GmbH
Ust-Id.-Nr.: DE11387061

Die Plasmaspiegel von Levonorgestrel variieren zwischen den Anwenderinnen, aber Daten aus Studien mit kombinierten hormonalen Kontrazeptiva legen nahe, dass die gleichzeitige Anwendung von Leberenzyminduktoren, hauptsächlich CYP3A4-Enzyminduktoren, die Plasmaspiegel von Levonorgestrel durchgängig verringert. Eine aktuelle Studie mit einem Levonorgestrel-haltigen Notfallkontrazeptivum (Carten *et al.*, 2012) zeigte, dass die gleichzeitige Einnahme von Efavirenz die Plasmaspiegel von Levonorgestrel (AUC) um ungefähr 50 % verringert.

Die niedrigste wirksame Dosis von Levonorgestrel zur Notfallkontrazeption ist nicht bekannt, es ist jedoch wichtig, vergleichbare Plasmaspiegel für eine Empfängnisverhütung bei Anwenderinnen von Enzym-Induktoren zu erreichen.

Die neue Empfehlung für Frauen, die eine Notfallkontrazeption mit Postinor[®] oder anderen Levonorgestrel-haltigen Arzneimitteln wünschen und innerhalb der letzten 4 Wochen enzyminduzierende Arzneimittel oder pflanzliche Präparate eingenommen haben, besteht darin, eine nicht-hormonelle Notfallkontrazeption, d. h. eine Kupferspirale, zu verwenden. Wenn sie dies nicht möchten oder ihren Arzt hierfür nicht umgehend aufsuchen können, wird eine Verdopplung der üblichen Dosis von 1,5 mg auf 3 mg empfohlen, um die Verringerung der Plasmaspiegel von Levonorgestrel zu kompensieren. Der Zeitraum von 4 Wochen ist die Zeit, die nach dem Ende der Behandlung mit dem enzyminduzierenden Arzneimittel benötigt wird, bis die CYP3A4-Enzyme wieder auf ein normales Niveau zurückgekehrt sind.

Die Anwendung von enzyminduzierenden Arzneimitteln während der Schwangerschaft wurde mit Geburtsfehlern in Verbindung gebracht. Es ist daher sehr wichtig, dass bei Anwenderinnen dieser Arzneimittel nach der Einnahme von Postinor[®] oder anderen Levonorgestrel-haltigen Notfallkontrazeptiva eine Schwangerschaft ausgeschlossen wird, auch, wenn die doppelte Dosis eingenommen wurde. Die verschreibenden Ärzte sollten hierbei unbedingt daran denken, die Anwenderin hinsichtlich zuverlässiger, regelmäßig anzuwendender kontrazeptiver Methoden zu beraten.

Als nicht-hormonelle Notfallkontrazeption sind Kupferspiralen (Kupfer-IUP) wirksam. Diese werden nicht durch enzyminduzierende Arzneimittel beeinflusst. Eine Kupferspirale kann bis zu 5 Tage nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr eingesetzt werden. Ein Kupfer IUP kann, sofern verfügbar, für einige Frauen, einschließlich derer, die enzyminduzierende Arzneimittel oder pflanzliche Präparate eingenommen haben, eine geeignete Alternative darstellen.

Die Fach- und Gebrauchsinformation werden aktualisiert, um die neuen Dosierungsanweisungen für diese Gruppe von Anwenderinnen wiederzugeben. Die Änderungen beinhalten auch die Information auf dem Umkarton, wann eine Verdopplung der Dosis empfohlen wird und eine klarere Darstellung der relevanten interagierenden Arzneimittel in der Gebrauchsinformation.

Es wird nicht angenommen, dass die höhere Dosis bei Anwenderinnen, die eine doppelte Dosis Postinor[®] oder eines anderen Levonorgestrel-haltigen Notfallkontrazeptivums einnehmen, zu einem

Bankverbindung:

Bayerische Hypo- und Vereinsbank AG, Frankfurt Main

€-Konto: 367928930 BLZ 503 201 91
IBAN: DE97 5032 0191 0367 9289 30
BIC: HYVEDEMM

\$/-Konto: 878930029 BLZ 503 201 91
IBAN: DE60 7002 0270 0878 9300 29
BIC: HYVEDEMM

Erfüllungsort und Gerichtsstand ist:
Frankfurt am Main
Sitz der Gesellschaft: Eschborn/Taunus

Geschäftsführer: Tibor Horváth
Amtsgericht: Frankfurt/Main HRB 9855
Rechtsform: GmbH
Ust-Id.-Nr.: DE11387061

erhöhten Risiko für Nebenwirkungen führt. Jedoch wurde die spezifische Kombination einer doppelten Dosis Levonorgestrel während der gleichzeitigen Anwendung eines Enzym-Induktors nicht untersucht. Anwenderinnen oder Angehörige der Gesundheitsberufe werden daher gebeten, jegliche Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung einer doppelten Dosis auftreten, zu melden.

Angehörige der Gesundheitsberufe sollten beachten, dass Levonorgestrel den Metabolismus von Ciclosporin hemmt und so zu einem erhöhten Risiko für Ciclosporin-induzierte Nebenwirkungen führen kann. Daher ist bei Anwenderinnen, die sowohl Ciclosporin als auch enzyminduzierende Arzneimittel einnehmen, besondere Vorsicht erforderlich.

Aufruf zur Meldung von Nebenwirkungen

Bitte melden Sie Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen gemäß den national geltenden Vorgaben an:

Gedeon Richter Pharma GmbH
Eiler Straße 3W
51107 Köln

drugsafety@gedeonrichter.de

Tel.: 0221 88890444

Fax: 0180 3433 366

oder

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): elektronisch über das Internet

www.bfarm.de - Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden

oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

oder per Fax: 0228 207 5207

Mit freundlichen Grüßen

Tibor Horváth
Geschäftsführer

Michael Bonn
Medizinischer Leiter

Literatur:

Carten ML, *et al*, (2012) Pharmacokinetic Interactions between the Hormonal Emergency Contraception, Levonorgestrel (Plan B), and Efavirenz. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, article ID:137192

Bankverbindung:

Bayerische Hypo- und Vereinsbank AG, Frankfurt/Main

€-Konto: 367928930 BLZ 503 201 91
IBAN: DE97 5032 0191 0367 9289 30
BIC: HYVEDEMM

\$/-Konto: 878930029 BLZ 503 201 91
IBAN: DE60 7002 0270 0878 9300 29
BIC: HYVEDEMM

Erfüllungsort und Gerichtsstand ist:
Frankfurt am Main
Sitz der Gesellschaft: Eschborn/Taunus

Geschäftsführer: Tibor Horváth
Amtsgericht: Frankfurt/Main HRB 9855
Rechtsform: GmbH
Ust-Id.-Nr.: DE11387061