

## **Liite II**

### **Tieteelliset johtopäätökset**

## Tieteelliset johtopäätökset

Gedeon Richter Plc toimitti 17. syyskuuta 2014 Levonellea ja muita kauppanimiä koskevan tyyppin II muutoshakemuksen (UK/H/0803/001/II/022) keskinäisen tunnustamismenettelyn kautta.

Viitejäsenvaltio oli Yhdistynyt kuningaskunta. Asianomaiset jäsenvaltiot olivat seuraavat: Itävalta, Belgia, Tšekki, Saksa, Kreikka, Espanja, Ranska, Irlanti, Islanti, Italia, Liettua, Luxemburg, Alankomaat, Norja, Puola, Portugali ja Ruotsi.

Haettu muutos koski efavirentsin lisäämistä Levonelle 1 500 µg -tablettien valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa lueteltuihin lääkkeisiin, joilla on yhteisvaikutuksia levonorgestreelin kanssa.

Tyyppin II muutosta koskeva menettely aloitettiin 17. syyskuuta 2014. Kaikki jäsenvaltiot tukivat kliinisesti merkittävän yhteisvaikutuksen olemassaoloa, mutta muutama jäsenvaltio oli epävarma yhteisvaikutuksen hallintaa koskevista ohjeista. Siksi Yhdistynyt kuningaskunta siirsi menettelyn 17. kesäkuuta 2015 tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (ihmislääkevalmisteet) (CMDh) käsiteltäväksi asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan 1 kohdan 1 kappaleen mukaisesti. CMDh:n 60 vuorokautta kestävä menettely aloitettiin 3. elokuuta 2015. CMDh:n menettelyn päivä 60 oli 1. lokakuuta 2015. Silloin lopullisen kannan olivat hyväksyneet muut jäsenvaltiot paitsi Italia. Koska yksimielisyyteen ei päästy, menettely siirrettiin lääkevalmistekomitean (CHMP) käsiteltäväksi.

Viitejäsenvaltio Yhdistynyt kuningaskunta käynnisti 1. lokakuuta 2015 komission asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan 2 kohdan mukaisen menettelyn. Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin antamaan lausunto siitä, onko levonorgestreelin 1 500 µg kaksinkertainen annos soveltuva jälkiehkäisy suojaamattoman yhdynnän tai ehkäisymenetelmän pettämisen jälkeen potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti maksaentsyymi-induktoreja, ja erityisesti naisille, jotka eivät halua tai voi käyttää ei-hormonaalista menetelmää, kuten kuparikierukkaa.

Tämä menettely koskee Levonellea ja muita kauppanimiä, jotka on hyväksytty Euroopan unionissa (EU) hormonaalisiksi jälkiehkäisyvalmisteiksi. Hoitoon Levonelle 1 500 µg -valmisteella ja muilla kauppanimillä kuuluu yksi tabletti.

## Tiivistelmä CHMP:n tieteellisestä arvioinnista

Lääkevalmistekomitea tarkasteli kaikkia saatavissa olevia tietoja kliinisistä tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoilletulon jälkeisestä kokemuksesta, mukaan lukien myyntiluvan haltijan kirjallisesti toimittamat vastaukset, sekä potilaiden, kuluttajien ja terveydenhuollon ammattilaisten kirjallisen kuulemisen tuloksia eri puolilta EU:ta. Seuraavassa on yhteenveto päätelmistä.

- (i) Pitoisuuksien pieneneminen plasmassa efavirentsin ja muiden entsyymi-induktorien käytön yhteydessä

Cartenin ja muiden tutkimus (2012)<sup>1</sup> oli vaihtovuoroinen tutkimus, jossa käytettiin kliinisesti asianmukaista efavirentsiannosta ja jonka koko soveltui lääkkeiden väliseen yhteisvaikutustutkimukseen. Vaikka yleistä vaihtelua oli, tiedot osoittavat yhdenmukaisesti, että levonorgestreelin pitoisuus plasmassa pieneni noin puoleen efavirentsin samanaikaisen käytön aikana. 90 prosentilla naisista levonorgestreelin AUC<sub>0-12</sub>-arvo laski yli 40 prosenttia. Lisäksi levonorgestreelin pitoisuus plasmassa pieneni vastaavasti, kun levonorgestreelia annettiin ehkäisykapselin muodossa efavirentsiä käyttäville naisille, verrattuna HIV-positiivisiin naisiin, jotka eivät vielä tarvitseet antiretroviraalista hoitoa. Yhdessä nämä tiedot viittaavat siihen, että efavirentsin vaikutuksen suuruusluokka on arvioitu luotettavasti<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Carten ML, Kiser JJ, Kwara A, Mawhinney S, Cu-Uvin S. (2012) Pharmacokinetic Interactions between the Hormonal Emergency Contraception, Levonorgestrel (Plan B), and Efavirenz. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2012:137192, 4 sivua

Tutkimuksessa<sup>1</sup> käytetyn annoksen jakamisen asianmukaisuus nykyiseen hyväksytyyn levonorgestreelin kerta-annokseen nähden kyseenalaistettiin. Levonorgestreelin 6 mg:n annoksesta saatavissa olevat vähäiset tiedot osoittavat, että C<sub>max</sub>-arvo on suurempi kuin käytettäessä annosta 1,5 mg, mikä viittaa siihen, että levonorgestreelin soluunoton saturaatiota ei tapahdu tavanomaisella jälkiehkäisyannoksella. Toiseksi altistumisen päämitta, AUC-arvo, on todettu<sup>2</sup> annossidonnaiseksi. Käytetty annostusohjelma<sup>1</sup> oli Levonellen aiemmin hyväksytty annostus, joka muutettiin 1 500 µg:n kerta-annokseksi, kun oli osoitettu, että AUC<sub>0-∞</sub> johti identtiseen altistukseen ja että 2 x 750 µg:n levonorgestreelitablettien (12 tunnin välein otettuna) ja kerta-annoksena otetun 1 500 µg:n levonorgestreelitabletin tehossa tai turvallisuudessa ei ollut eroa.

Siksi lääkevalmistekomitea katsoo, että aiemmin mainittu tutkimus<sup>1</sup> koskee yhtäläisesti levonogestreeliä sisältävää jälkiehkäisyvalmistetta, kun se otetaan 1 500 µg:n kerta-annoksena.

Tällä hetkellä ei ole saatavana yksityiskohtaisia tietoja yhteisvaikutuksista muiden entsyymi-induktorien kanssa, kun levonogestreeliä otetaan jälkiehkäisyannoksina. Tutkimuksissa todettiin kuitenkin, että 14 vuorokauden mäkikuismahoidon jälkeen CYP 3A4:n aktiivisuuteen liittyvän midatsolaamin tai alpratsolaamin AUC-arvo laski vastaavasti yli 50 prosenttia. Lisäksi useiden entsyymi-induktorien yhteydessä on havaittu altistuksen pienenemistä hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden sisältämälle levonorgestreelille. Levonorgestreelin AUC laski 36–47 prosenttia okskarbatsepiinin yhteydessä, 40–46 prosenttia karbamatsepiinin yhteydessä, 42 prosenttia fenytoloniin yhteydessä, 37 prosenttia eslikarbatsepiinin yhteydessä ja 40 prosenttia perampaneelin yhteydessä.

(ii) Levonorgestreelin pienentyneen plasmapitoisuuden kliininen merkitys

Lääkevalmistekomitea otti huomioon vähäiset kliiniset tiedot levonorgestreeliä sisältävien ehkäisyvalmisteiden tehon puutteesta CYP 3A4 -entsyymien induktorien samanaikaisen käytön kanssa arvioidessaan levonorgestreelin pienentyneen plasmapitoisuuden kliinistä merkitystä jälkiehkäisynteydessä.

Tietoja on vähän myös siitä, ovatko alhaisemmat levonorgestreelipitoisuudet tehokkaita jälkiehkäisyssä. Yhdessä suppeassa tutkimuksessa (n = 58 naista, vaihtovuoroinen tutkimus) todettiin, että 750 ja 1 500 µg:n annos levonorgestreeliä oli yhtä tehokas, kun päätetapahtumana oli ovulaation ehkäiseminen<sup>3</sup> ja kun levonorgestreeli otettiin munarakkulanvaiheessa eli ennen ovulaatiota.

Kahdessa rinnakkaisryhmätutkimuksessa tarkasteltiin ehkäisyvalmisteiden tehoa, kun levonorgestreelin annos oli pieni. Yhdessä tutkimuksessa, johon osallistui 361 naista, raskauden yleisyys oli karkeasti sama, kun levonorgestreelitabletit otettiin kahdeksan tuntia suojaamattoman yhdynnän jälkeen ja käytössä oli kaksi 750 µg:n levonorgestreelitablettia, jotka eivät olleet biologisesti samanarvoisia. Toisessa tutkimuksessa tarkasteltiin ehkäisytehoa yhteensä 4 631 naisella, kun enintään 400 µg levonorgestreeliä otettiin kolme tuntia suojaamattoman yhdynnän jälkeen. Suurin ryhmä (2 801 potilasta) altistui levonorgestreelin annokselle 400 µg, 71 prosenttia yli kuuden kuukauden ajan ja 48 prosenttia yli 12 kuukauden ajan. Ryhmässä, joka sai 400 µg levonorgestreeliä, oli 75 raskautta, joten hoidon epäonnistumisaste oli 3,52 prosenttia ja menetelmän epäonnistumisaste 1,69 prosenttia. Nykyinen hyväksytty annos 1 500 µg ei sisältynyt kumpaankaan ehkäisyvalmisteiden tehon tutkimukseen, joten tehon suora vertailu ei ole mahdollista. Merkille pantavaa on, että kummassakin tässä mainitussa yhdistelmävalmisteiden tehon tutkimuksessa levonorgestreelin toistuva

<sup>2</sup> Johansson E, Brache V, Alvarez F, Faundes A, Cochon L, Ranta S, Lovern M, Kumar N. (2002) Pharmacokinetic study of different dosing regimens of levonorgestrel for emergency contraception in healthy women. Hum Reprod.; 17(6):1472–6.

<sup>3</sup> Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, et al. (2004) Pituitary ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. Contraception 70(6):442–50

käyttö oli tarpeen tai sallittua kierron aikana. Näissä tutkimuksissa tarkasteltiin ehkäisyvalmisteen tehoa, kun levonorgestreeliä käytettiin kolme tai kahdeksan tuntia suojaamattoman yhdynnän jälkeen eikä nykyisen annostusohjelman mukaisesti eli 72 tunnin kuluessa suojaamattomasta yhdynnästä. Tämä on tärkeä seikka, sillä levonorgestreeliä sisältävän jälkielehköisyvalmisteen ehkäisyteho heikkenee sitä mukaa, mitä pitempi aika suojaamattomasta yhdynnästä on kulunut: teho on 95 prosenttia, jos hoito aloitetaan 24 tunnin kuluessa, ja 58 prosenttia, jos hoito aloitetaan 48–72 tunnin kuluessa. Levonorgestreeliä sisältävän jälkielehköisyvalmisteen pienintä vaikuttavaa annosta ei tiedetä.

Kun tarkastellaan muita levonorgestreeliä sisältäviä ehkäisy menetelmiä, havaittavissa on johdonmukainen malli ehkäisytehon vähenemisestä, joka ilmenee läpäisyvuotona, ovulaationa tai raskauksina, kun levonorgestreelin pitoisuus plasmassa on pienentynyt entsyymi-induktoreiden samanaikaisen käytön aikana. Merkitteä pantavaa on, että efavirentsin käyttäjien keskuudessa ilmeni kolme ei-toivottua raskautta 48 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa käytettiin levonorgestreeliä sisältäviä ehkäisykapseleita. Lisäksi myyntiluvan haltijan tietokannassa on kuusi markkinoille tulon jälkeistä raporttia ehkäisyntä pettämisenä mäkikuismän (toinen entsyymi-induktori) käytön yhteydessä.

Lääkkeen haittavaikutuksista ehkäisyntä pettämisenä entsyymi-induktoreiden ja levonorgestreeliä sisältävän jälkielehköisyntä samanaikaisen käytön aikana on vain vähän raporteja, eikä yksikään niistä koske nimenomaan efavirentsiä, mutta tämä liittyy todennäköisesti tehoa koskevaan merkittävään aliraportointiin, kun otetaan huomioon odotettu ehkäisyntä epäonnistumisaste ja levonorgestreeliä sisältävän jälkielehköisyntä käytön yleisyys. Aliraportoinnin syytä ei tunneta, mutta se saattaa johtua siitä, että teho odotetaan olevan heikompi kuin muiden ehkäisyntä menetelmien.

Mitä tulee muuhun kuin jälkielehköisyntä käytettäviin levonorgestreeliä sisältäviin ehkäisyntä valmisteesiin, pitoisuuden vähenemisestä plasmassa johtuvan teho alenemisen katsotaan lisäävän raskauden riskiä. Tämä on todettu hormonaalisia ehkäisyntä valmisteesiä koskevissa kliinisissä ohjeissa ja niiden tuotetiedoissa, joissa neuvotaan käyttämään täydentävää tai vaihtoehtoista ehkäisyntä.

Lääkevalmistekomitea totesi, että levonorgestreelin pitoisuus plasmassa vaihtelee naisilla, mutta hormonaalisia yhdistelmäehkäisyntä valmisteesiä koskevat tutkimukset viittaavat siihen, että maksaentsyymi-induktoreiden ja lähinnä CYP 3A4 -entsyymien induktoreiden samanaikainen käyttö pienentää johdonmukaisesti levonorgestreelin pitoisuutta plasmassa. Tuore tutkimus, joka koski levonorgestreeliä sisältävää jälkielehköisyntä<sup>1</sup>, osoitti, että efavirentsin samanaikainen käyttö pienentää levonorgestreelin pitoisuutta plasmassa (AUC) noin 50 prosenttia. Levonorgestreelin pienintä vaikuttavaa annosta jälkielehköisyntä ei ole määritetty, mutta on tärkeää säilyttää tehomarginaalit naisilla, jotka käyttävät entsyymi-induktoreja.

(iii) Vaihtoehtoina annoksen nostaminen tai vaihtoehtoinen hoito

Levonelle 1 500 µg:n ja muiden kauppanimien nykyisessä valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa luetellaan useita entsyymi-induktoreja, jotka saattavat vaikuttaa ehkäisyntä tehoon, mutta niissä ei anneta tietoa vaikutuksen suuruusluokasta eikä yhteisvaikutuksen hallinnasta muuten kuin kehottamalla naista kertomaan asiasta lääkärielle. Erikoisklinikoilla ei välttämättä olla tietoisia yhteisvaikutusten merkityksestä, ja naiset luottavat niiden antamiin kliinisiin ohjeisiin. Siksi lääkevalmistekomitea suositteli, että valmisteyhteenvedoon lisätään selkeät ohjeet näiden yhteisvaikutusten hallinnasta kaikille jälkielehköisyntä mahdollisesti määrääville.

Tavallisten levonorgestreeliä sisältävien ehkäisyntä valmisteesiä valmisteyhteenvedoissa neuvotaan käyttämään täydentävää tai korvaavaa ehkäisyntä entsyymi-induktorin käytön kestosta riippuen.

Entsyymi-induktoria käyttävät naiset käyttävät ihannetapauksessa menetelmää, johon yhteisvaikutuksella ei ole vaikutusta. Näillä naisilla ei todennäköisesti ole tarvetta jälkielehköisyntä. Tämä ei kuitenkaan ole realistinen vaihtoehto kaikissa tapauksissa. Tällä hetkellä on saatavilla kaksi jälkielehköisyntä muotoa: ulipristaaliasetaatti ja kuparikierukka. Ulipristaaliasetaatin tuotetiedoissa

neuvotaan välttämään entsyymi-induktorien samanaikaista käyttöä, sillä ne kiihdyttävät aineenvaihduntaa. Kuparikierukan asentaminen on taitoa vaativa toimenpide, eikä tämä vaihtoehto välttämättä ole mieleinen tai soveltu kaikille naisille tai ole saatavilla. Lisäksi naisen on ensin oltava tietoinen riskeistä, jotka liittyvät lääkkeisiin, joilla on yhteisvaikutuksia levonorgestreelin kanssa. Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että on tarpeen antaa ajoissa selkeät neuvot kliinisesti merkittävistä yhteisvaikutuksista.

Naisille on selitettävä annoksen säätäminen, jolla ehkäistään levonorgestreelin pitoisuuden lasku plasmassa, kun käytetään efavirensia ja muita entsyymi-induktoreja. Saatavissa olevien tietojen perusteella ehdotettiin, että levonorgestreeliä sisältävän jälkiesitysannoksen annos kaksinkertaistetaan kaikkien tuotteen valmisteyhteenvedossa tällä hetkellä lueteltujen entsyymi-induktorien käytön ajaksi ja neljäksi viikoksi hoidon lopettamisen jälkeen. Tällä perusteella levonorgestreeliä sisältävän jälkiesitysannoksen kaksinkertaista annosta suositellaan efavirensin käyttäjille ja kaikkien muiden entsyymi-induktorien käyttäjille. Kuparikierukkaa voidaan käyttää enintään viisi päivää suojaamattoman yhdynnän jälkeen, mutta tämä vaihtoehto ei välttämättä soveltu kaikille naisille lääketieteellisistä syistä (esim. äskettäisen ekspulSION tai perforaation jälkeen, toistuvien emätininfektioiden vuoksi sekä siksi, että suurentunut verenvuotoriski ei ole toivottavaa naispuolisilla HIV-potilailla), henkilökohtaisista syistä (esim. naiset, jotka eivät ole pitkäaikaisessa suhteessa suojaamattoman yhdynnän ajankohtana) tai siksi, ettei hoitoa ole saatavilla (asianmukaisesti koulutettu ja terveydenhuoltoalan ammattilaisia ei ole saatavilla). Lisäksi päätöksen kuparikierukan soveltuvuudesta naiselle on oltava kliininen päätös, jossa otetaan huomioon naisen yksilöllinen tilanne.

Lääkevalmistekomitea harkitsi sitä mahdollisuutta, että kaksinkertainen annos ei välttämättä kumoa täysin vahvojen entsyymi-induktorien vaikutusta. Tällainen vaihtoehto on olemassa, mutta kaksinkertainen annos johtaa kuitenkin levonorgestreelin suurempaan pitoisuuteen plasmassa kuin nykyinen annostus ja pienentää siten ehkäisyn epäonnistumisen riskiä. Merkillistä on, että äskettäin julkaistussa suppeassa farmakokineettisessä tutkimuksessa<sup>4</sup>, jossa ylipainoisia naisia verrattiin normaalipainoisiin naisiin, havaittiin, että levonorgestreelin  $C_{max}$  ja  $AUC_{(0-2,5h)}$  kaksinkertaistui, kun käytettiin levonorgestreeliä sisältävän jälkiesitysannoksen kaksinkertaista annosta (3 000 µg levonorgestreeliä). Vaikka kyseinen tutkimus ei liittynyt entsyymi-induktoreihin, se viittaa kuitenkin siihen, että  $C_{max}$ -arvon lineaarisuus säilyy tasolle 3 mg levonorgestreeliä.

Sitä vastoin kaksinkertainen annos voi ylikompensoida vähemmän vahvojen entsyymi-induktorien vaikutuksia. Tässä tapauksessa altistuminen levonorgestreelille on kuitenkin vähäisempää kuin naisilla, jotka ottavat kaksinkertaisen annoksen (3 mg levonorgestreeliä) ja jotka eivät käytä samanaikaisesti entsyymi-induktoria. Ei-kliiniset tiedot, prospektiivinen kohorttitutkimus, jossa tutkittiin ihmisten raskauksia levonorgestreeliä sisältävän jälkiesitysannoksen epäonnistumisen jälkeen, ja tiedot yliannostuksia koskevista markkinoille tulon jälkeisistä raporteista viittaavat siihen, että yliannostus (kertaluonteinen tai satunnainen) ei aiheuta vakavia haittavaikutuksia, eikä uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ilmennyt. Siksi on epätodennäköistä, että vähemmän vahvojen entsyymi-induktorien vaikutuksen ylikompensointiin liittyy turvallisuushuolia.

Lääkevalmistekomitea totesi, että vaikka kuparikierukan käyttö on suositeltu jälkiesitysannoksen kaikkien entsyymi-induktorien käytön yhteydessä, levonorgestreeliä sisältävän jälkiesitysannoksen kaksinkertaisen annoksen suositteleminen on käytännöllinen ratkaisu, johon ei liity merkittäviä tunnettuja turvallisuushuolia ja jolla voidaan pienentää ehkäisyn epäonnistumisen riskiä naisilla, jotka eivät halua käyttää kuparikierukkaa tai joille se ei soveltu. Kaikki huolenaiheet on otettu asianmukaisesti huomioon valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteeseen ehdotetuissa muutoksissa.

<sup>4</sup> Edelman, A.B., Cherala, G., Blue, S.W., Erikson, D.W., Jensen, J.T., (2016) Impact of obesity on the pharmacokinetics of levonorgestrel-based emergency contraception: single and double dosing. *Contraception*, painossa.

- (iv) Tiedotus terveydenhuollon ammattilaisille ja kaksinkertaista jälkiehkäisyannosta saavien potilaiden hoito

Lääkevalmistekomitea on nostanut esiin huolenaiheita, jotka liittyvät ilman reseptiä saatavien valmisteiden lääkitysvirheisiin (esim. potilaat eivät käytä kaksinkertaista annosta, koska eivät ole tietoisia sen käytöstä). Terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat tarvitsevat tietoa yhteisvaikutukseen liittyvistä seikoista ja suosituksista. Terveydenhuollon ammattilaisten ei katsota tarvitsevan erityistä koulutusta, mutta määräämisohjeiden muutosta on korostettava lähettämällä terveydenhuollon ammattilaisille kirje (DHPC). Lääkevalmistekomitea suositteli, että kansalliset toimivaltaiset viranomaiset tiedottavat valmisteyhteenvedon muutoksista ja niiden perusteluista tavanomaiseen tapaan terveydenhuollon ammattilaisille.

Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoi, että ohjeet annoksen muuttamisesta entsyymi-induktorien käytön yhteydessä on lisättävä pakkausselosteeseen ja että ne on tuotava selkeästi esiin myös tuotteen ulkopakkauksen etiketissä, sillä näiden tietojen on oltava saatavissa ennen lääkevalmisteen ostamista tai ostotapahtuman aikana, jotta voidaan valita asianmukainen määrä pakkauksia. Siksi lääkevalmistekomitea suositteli näiden tietojen painottamista siten, että entsyymi-induktorien vaikutus ilmoitetaan heti tavallisten annostusohjeiden jälkeen, samalla puolella pakkausta.

Lääkevalmistekomitea haluaa tällä tavoin varmistaa, että annostusohjeet ovat mahdollisimman selkeät ulkopakkauksen etiketissä ja pakkausselosteessa, jotta ilman reseptiä saatavia valmisteita voidaan pitää edelleen saatavilla ilman, että lääkitysvirheiden riski kasvaa. Tuotetietojen ohjeiden tehoa ja luottavuutta arvioitiin kuulemalla potilaita, kuluttajaryhmiä ja asianomaisia terveydenhuollon ammattilaisia. Vastauksia saatiin eri puolilta EU:ta. Tulokset osoittivat, että potentiaalisten käyttäjien enemmistö osasi päätellä annettujen tietojen perusteella oikein, milloin on käytettävä kerta-annosta, milloin on käytettävä kaksinkertaista annosta yhteisvaikutuksia aiheuttavien lääkkeiden samanaikaisen tai äskettäisen käytön vuoksi ja milloin on kysyttävä neuvoa terveydenhuollon ammattilaiselta. Vastauksissa korostui myös se, että tietoisuus yhteisvaikutuksista levonorgestreeliä sisältävien jälkiehkäisyvalmisteiden kanssa on vähäistä, joten ennakoiva kansallinen tiedotus arvioinnin tuloksista on tarpeen. Siksi lääkevalmistekomiteassa käsiteltiin terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille suunnatun tiedotuksen pääseikkoja tiedotuksen parantamiseksi kansallisella tasolla.

Lisäksi tämän arvioinnin tieteelliset johtopäätökset koskevat myös 750 µg levonorgestreeliä sisältäviä lääkevalmisteita, jotka on tarkoitettu jälkiehkäisyyn. Myyntiluvan haltijoiden on otettava tämä suositus huomioon ja sovellettava tieteellisiä johtopäätöksiä kyseisiin tuotteisiin.

Mitä tulee muihin jälkiehkäisyyn tarkoitettuihin lääkevalmisteisiin, jotka sisältävät 750 µg tai 1 500 µg levonorgestreeliä ja jotka on hyväksytty EU:ssa tai joiden hyväksymistä jäsenvaltioissa käsitellään mutta jotka eivät sisälly tähän arviointiin, lääkevalmistekomitea suosittelee, että asianomaiset jäsenvaltiot ottavat nämä tieteelliset johtopäätökset asianmukaisesti huomioon.

Komitea katsoi, että Levonelle 1 500 µg:n ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa, kun tuotetietoihin tehdään sovitut muutokset.

### **Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea toteutti asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan 2 kohdan mukaisen menettelyn.
- Lääkevalmistekomitea tarkasteli kaikkia kliinisistä tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta, mukaan lukien myyntiluvan haltijan kirjallisesti toimittamat vastaukset, saatavissa olevia tietoja, jotka tukivat Levonelle 1 500 µg:n ja muiden kauppanimien tehoa ja turvallisuutta suhteessa yhteisvaikutukseen efavirentsin kanssa. Komitea käsitteli myös tietoja, jotka koskivat muita maksaentsyymi-induktoreja, kuten

barbituraatteja ja muita epilepsialääkkeitä, tuberkuloosilääkkeitä, kuten rifampisiinia, ja mäkikuismaa sisältäviä yrtiliäkeitä.

- Komitea otti huomioon kuluttajien, potilaiden ja terveydenhuollon ammattilaisten kirjallisen kuulemisen tulokset, ennen kuin se päätti tuotetietoihin suositelluista muutoksista.
- Lääkevalmistekomitea katsoi Levonelle 1500 µg:sta ja muista kauppanimistä saatavissa olevien tietojen perusteella, että saatavissa on oltava tietoa efavirentsin ja muiden samanaikaisesti käytettävien maksaentsyymi-induktorien vaikutuksista sekä kaikkien entsyymi-induktorien vaikutuksista, jotka jatkuvat neljä viikkoa niiden käytön lopettamisen jälkeen. Näiden yhteisvaikutusten hallitsemista varten tuotetiedoissa on suositeltava Levonelle 1500 µg:n ja muiden kauppanimien annoksen kaksinkertaistamista, kun kuparikierukka ei sovellu tai sellaista ei ole saatavilla.

Komitea katsoi edellä esitetyn perusteella, että Levonelle 1 500 µg:n ja muiden kauppanimien hyötö-riskisuhde on yhä suotuisa, kun tuotetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Näin ollen komitea suosittelee, että Levonelle 1 500 µg:n ja muiden kauppanimien myyntilupien ehtoja muutetaan.