

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

2014. szeptember 17-én a Gedeon Richter Plc kölcsönös elismerési eljárás II. típusú módosítás keretében kérelmet nyújtott be a Levonelle-re és kapcsolódó nevekre vonatkozóan (UK/H/0803/001/II/022), amelyben az Egyesült Királyság szerepelt referencia-tagállamként. Az érintett tagállamok a következők voltak: Ausztria, Belgium, Cseh Köztársaság, Franciaország, Görögország, Hollandia, Izland, Írország, Lengyelország, Litvánia, Luxemburg, Németország, Norvégia, Olaszország, Portugália, Spanyolország és Svédország.

A kérelmezett módosítás a Levonelle 1500 mikrogramm (μg) tablettára vonatkozó alkalmazási előírásban és betegájékoztatóban a levonorgesztrellel (LNG) kölcsönhatásba lépő gyógyszerek listájának az efavirenzzel történő kiegészítése volt.

A II. típusú módosítás 2014. szeptember 17-én kezdődött. Minden tagállam támogatta a klinikailag releváns gyógyszerkölcsönhatás fennállását, azonban néhányan bizonytalanok voltak az interakció kezelési módjára vonatkozó javaslattal kapcsolatban. Ezért az Egyesült Királyság 2015. június 17-én az eljárást az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek kölcsönös elismerési és decentralizált eljárásaival foglalkozó koordinációs csoport (CMDh) elé terjesztette az 1234/2008/EK rendelet 13. cikke (1) bekezdésének 1. albekezdése alapján. A CMDh 60 napos eljárása 2015. augusztus 3-án kezdődött. A CMDh eljárás 60. napja 2015. október 1-jére esett, amikor Olaszország kivételével a legtöbb tagállam végleges álláspontot alakított ki. Mivel nem sikerült megállapodásra jutni, az eljárást a CHMP elé terjesztették.

Az Egyesült Királyság, mint referencia-tagállam, 2015. október 1-jén beterjesztést kezdeményezett az 1234/2008/EK bizottsági rendelet 13. cikkének (2) bekezdése alapján. Felkérték a CHMP-t, hogy véleményezze, hogy a kétszeres dózisú LNG 1500 μg a sürgősségi fogamzásgátlás megfelelő formája lenne-e az egyidejűleg májenzim induktorokat szedő betegeknél a védekezés nélküli együttlét után, illetve a fogamzásgátló módszer sikertelensége esetén, különösen azoknál a nőknél, akik nem akarnak vagy nem képesek nem hormonális módszereket, például réz-alapú intrauterin eszközt (Cu IUD) alkalmazni.

A jelen eljárás hatálya a Levonelle-re és kapcsolódó nevekre korlátozódik, amelyeket sürgősségi hormonális fogamzásgátlókként engedélyeztek az Európai Unióban. A Levonelle 1500 μg és kapcsolódó nevek egyetlen tablettát tartalmaznak.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A CHMP áttekintette a klinikai vizsgálatokból, publikált szakirodalomból és forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból származó, összes rendelkezésre álló adatot, beleértve a forgalomba hozatali engedély jogosultja által írásban benyújtott válaszokat, valamint az Európai Unióban a betegekkel, fogyasztókkal és egészségügyi szakemberekkel folytatott, írásos konzultáció eredményeit. A következtetések releváns összefoglalása az alábbiakban következik.

(i) A plazma szint csökkenése az efavirenz és egyéb enzim induktorok alkalmazása kapcsán

Carten et al. (2012) vizsgálata¹ keresztezett elrendezést és klinikailag releváns efavirenz dózist használt, és a méret ésszerű volt egy gyógyszer-kölcsönhatási vizsgálat számára. Összességében némi variabilitás ellenére az adatok a plazma LNG szint konzisztens és jelentős, körülbelül 50%-os csökkenését mutatják az egyidejű efavirenz alkalmazás alatt, az LNG AUC₀₋₁₂ csökkenése a nők 90%-ánál meghaladta a 40%-ot. Ezenfelül a plazma LNG szint hasonló mértékben alacsonyabb volt, amikor

¹ 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 pages

az LNG-t fogamzásgátló implantátum útján alkalmazták az efavirenzet szedők esetében az olyan HIV-pozitív nőkhöz képest, akik még nem igényelnek antiretrovirális terápiát. Összességében ez arra utal, hogy az efavirenz hatás mértékét megbízhatóan becsülték meg¹.

Felmerült a vizsgálatban¹ alkalmazott osztott dózis relevanciája a jelenleg engedélyezett egyszeri dózisú LNG tekintetében. A 6 mg LNG dózissal kapcsolatos, korlátozott adatok magasabb C_{max} értéket mutatnak, mint az 1,5 mg esetében, ami arra utal, hogy az LNG felvétel szaturációja nem következik be a standard sürgősségi fogamzásgátló adag esetén. Másodsor, azt találták², hogy az AUC, az expozíció fő mérőszáma általában dózisarányos. Végül az alkalmazott adagolási rend¹ a Levonelle esetében korábban jóváhagyott adagolás volt, amelyet egyszeri 1500 µg dózissal módosítottak, miután igazolták, hogy az AUC_{0-∞} azonos expozíciót eredményezett, és hogy nem volt különbség a 2 x 750 µg LNG (12 óra időeltéréssel) és az egyszeri dózisban alkalmazott, 1500 µg LNG tabletták hatásossága, illetve biztonságossága között.

Ezért a CHMP azon a véleményen van, hogy a fent említett vizsgálat¹ eredményeit ugyanúgy kell alkalmazni az LNG sürgősségi fogamzásgátlókra, amikor azokat egyszeri 1500 µg dózisban szedik.

Az egyéb enzim induktoroknak az LNG sürgősségi fogamzásgátlási adagjaival történő kölcsönhatásaira vonatkozó, specifikus adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre. Ugyanakkor a 14 napos orbáncfűkezelést követő vizsgálatok hasonló, több mint 50%-os csökkenést találtak a CYP 3A4 aktivitás próbájaként használt midazolam vagy alprazolam AUC értékében. Továbbá a kombinált hormonális fogamzásgátlók LNG komponense expozíciójának csökkenését figyelték meg számos enzim induktor alkalmazása kapcsán: az LNG AUC 36-47%-kal csökkent oxkarbazepin, 40-46%-kal karbamazepin, 42%-kal fenitoin, 37%-kal eszlikarbazepin, 40%-kal pedig perampanel esetében.

(ii) A csökkent plazma LNG szint klinikai jelentősége

A CHMP elismerte a CYP 3A4 enzim induktorok egyidejű alkalmazása esetén az LNG tartalmú fogamzásgátlók hatásosságának hiányával kapcsolatos, korlátozott klinikai adatokat, amelyek alapján a sürgősségi fogamzásgátlás során a csökkent plazma LNG szint klinikai jelentőségét kell megítélni.

Korlátozottak az adatok arra vonatkozóan is, hogy az alacsonyabb LNG szint hatásos lehet-e sürgősségi fogamzásgátlás céljára. Egy kisméretű vizsgálat (n=58 nő, keresztvezet elrendezést használva) hasonlóan találta a 750 és 1500 µg LNG hatásosságát végpontként az ovuláció megszakítását alkalmazva³, amikor az LNG-t a folliculáris fázisban, vagyis az ovuláció előtt szedték be.

Két párhuzamos csoport vizsgálat a fogamzásgátló hatékonyságot tanulmányozta alacsonyabb LNG dózisok esetében: egy, 361 nő részvételével végzett vizsgálatban hasonló nyers terhességi arányokat figyeltek meg, amikor az LNG tablettákat 8 órával a védekezés nélküli szexuális együttlét után vették be, két 750 µg-os LNG tabletták készítményt alkalmazva, amelyek nem voltak biológiailag egyenértékűek. Egy második vizsgálatban összesen 4631 nő esetében a 400 µg-ig terjedő LNG dózisok fogamzásgátló hatékonyságát tanulmányozták, amikor a készítményt a védekezés nélküli szexuális együttlét után 3 órával vették be. A 400 µg-os LNG expozíció jelentette a legnagyobb csoportot, amelyben 2801 beteget vizsgáltak, 71%-ukat több mint 6 hónapig, 48%-ukat pedig több mint 12 hónapig. A 400 µg LNG-vel kezelt csoportban 75 terhesség következett be, ami 3,52%-os sikertelenségi aránynak és 1,69%-os módszer-sikertelenségi aránynak felelt meg. A jelenleg engedélyezett 1500 µg-os dózis nem szerepelt a fogamzásgátló-hatékonysági vizsgálatok egyikében sem, így a hatásosság közvetlen összehasonlítása nem lehetséges. Nevezetesen az itt említett mindkét

² 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.

³ 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

fogamzásgátló-hatékonysági vizsgálatban a ciklus során az LNG ismételt alkalmazására volt szükség, illetve megengedték azt, továbbá ezek a vizsgálatok a fogamzásgátló hatékonyságot olyankor tanulmányozták, amikor az LNG-t 3 vagy 8 órával a védekezés nélküli szexuális együttlét után alkalmazták, nem pedig a jelenlegi adagolási rendnek megfelelően, vagyis a védekezés nélküli együttlét után 72 órán belül. Ez fontos, mivel az LNG sürgősségi fogamzásgátlók fogamzásgátló hatékonysága a védekezés nélküli együttlét óta eltelt idő előrehaladtával csökken: a 24 órán belüli 95%-ról 58%-ra, ha 48-72 óra között kezdik meg. Jelenleg nem ismert az LNG sürgősségi fogamzásgátlók minimálisan hatásos dózisa.

Továbbá, ami az LNG tartalmú fogamzásgátlás egyéb formáit illeti, a megfigyelések alapján csökkent fogamzásgátló hatás következetes mintája jelenik meg, áttöréses vérzés vagy ovuláció, illetve terhességek szempontjából az egyidejű enzim induktor alkalmazás során a csökkent plazma LNG szint kapcsán. Nevezetesen az efavirenz alkalmazók között 3 nem tervezett terhesség fordult elő az LNG implantátumokkal végzett, 48 hetes vizsgálatban, és a forgalomba hozatali engedély jogosultjának fogamzásgátlási sikertelenségi adatbázisában 6 forgalomba hozatal utáni jelentés szerepel az orbáncfű, egy másik enzim induktor alkalmazásával kapcsolatban.

Bár az LNG sürgősségi fogamzásgátlókkal kapcsolatban az enzim induktorok egyidejű alkalmazása alatt a fogamzásgátlás sikertelenségéről beszámoló gyógyszer-mellékhatás jelentések száma kicsi, és egyik sem specifikusan az efavirenzzel kapcsolatos, ez valószínűleg általánosságban a hatásosság csökkenésének jelentős aluljelentéséhez kapcsolódik, ha az LNG sürgősségi fogamzásgátlók várható fogamzásgátlási sikertelenségi arányait és a széleskörű alkalmazást vesszük figyelembe. Az aluljelentés okai ismeretlenek, azonban lehet az egyéb fogamzásgátlókhoz képest alacsonyabb hatásosságra vonatkozó elvárások következménye.

Az LNG tartalmú fogamzásgátlók nem sürgősségi formái esetében úgy vélik, hogy az alacsonyabb plazmaszintből eredően csökkent hatásosság a terhesség magasabb kockázatához vezet. Ezt elismerik a klinikai irányelvekben és a hormonális fogamzásgátlók kísérőirataiban, amelyek kiegészítő vagy alternatív fogamzásgátlás alkalmazását javasolják.

A CHMP egyetértett abban, hogy az LNG plazma expozíciós szintje eltér a nők között, azonban a kombinált hormonális fogamzásgátlókkal végzett vizsgálatok adatai arra utaltak, hogy a plazma LNG szint következetesen csökken a májenzim induktorok, főként a CYP3A4 induktorok egyidejű alkalmazása által. Az LNG tartalmú sürgősségi fogamzásgátlókkal végzett, újabb vizsgálat¹ azt igazolta, hogy az efavirenz egyidejű alkalmazása körülbelül 50%-kal csökkenti az LNG plazma szintjét (AUC). A sürgősségi fogamzásgátlás esetén az LNG minimálisan hatásos dózisait nem határozták meg, azonban fontos, hogy megőrizzék a fogamzásgátlásra vonatkozó hatásossági tőrés határokat az enzim induktorokat alkalmazók esetén.

(iii) Kezelési lehetőségek – Dózisnövelés / alternatív terápia

Jelenleg a Levonelle 1500 µg és kapcsolódó nevek alkalmazási előírása és betegtájékoztatója számos enzim induktort sorol fel, amelyek befolyásolhatják a fogamzásgátló hatásosságot, azonban nem adnak tájékoztatást a hatás mértékéről, illetve más tanácsot a kölcsönhatás megfelelő kezelésével kapcsolatban, mint hogy a nő tájékoztassa kezelőorvosát. A szakrendelők nem feltétlenül vannak tudatában a kölcsönhatások fontosságának, és a nők a szakrendelő tanácsára támaszkodnak. Ezért a CHMP azt javasolta, hogy az alkalmazási előírásban a kölcsönhatások kezelésére vonatkozó, világos javaslat szükséges minden lehetséges sürgősségi fogamzásgátlási szolgáltató számára.

Az LNG tartalmú, rendszeres fogamzásgátló készítmények alkalmazási előírásai kiegészítő vagy alternatív fogamzásgátló módszert javasolnak az enzim induktor alkalmazási idejétől függően.

Elfogadott, hogy egy enzim induktort szedő nő ideális esetben olyan módszert alkalmazna, amelyet nem befolyásol a gyógyszerkölcsönhatás; valójában ezeknek a nőknek valószínűleg nem lenne

szükségük sürgősségi fogamzásgátlóra. Ugyanakkor ez nem feltétlenül valószínű minden helyzetben. Jelenleg két másik sürgősségi fogamzásgátló módszer érhető el, az uliprisztál-acetát és a Cu-IUD. Az uliprisztál-acetát kísérőiratai a fokozott metabolizmus miatt az egyidejű enzim induktor szedése alatt az alkalmazás kerülését javasolják. A Cu-IUD felhelyezése gyakorlottságot igénylő eljárás, és ez a lehetőség nem feltétlenül elérhető, alkalmas vagy elfogadható minden nő számára. Továbbá ennek eléréséhez a nőnek előbb tisztában kell lennie az LNG-vel kölcsönhatásba lépő gyógyszerekkel társuló kockázatokkal. Ezért a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy szükség van a klinikailag releváns gyógyszer-kölcsönhatásokra vonatkozó, időszzerű és világos javaslatra.

A nőknek szóló javaslat része a dózismódosítás, hogy ellensúlyozzák a csökkent plazma LNG szintet, amikor EFV-t és más enzim induktor gyógyszereket alkalmaznak. A rendelkezésre álló adatok alapján az LNG sürgősségi fogamzásgátló kétszeres dózisának használatát javasolták a készítmény alkalmazási előírásában jelenleg felsorolt enzim induktorokkal történő kezelés alatt, és annak befejezését követően 4 hétig. Ez alapján az LNG sürgősségi fogamzásgátló kétszeres dózisa javasolt az EFV alkalmazók és minden más enzim induktor esetében. A Cu-IUD-ot a védekezés nélküli szexuális együttlétet követően legfeljebb 5 napig lehet alkalmazni, azonban ez nem feltétlenül opció minden nő számára orvosi indokból (például kilökődés vagy perforáció a közelmúltban, visszatérő hüvelyi fertőzések, valamint a vérzés fokozott kockázata nemkívánatos a HIV nőbetegek esetén), hozzáférési problémák miatt (megfelelően szakképzett egészségügyi szakemberek elérhetőségének hiánya), illetve személyes döntés miatt (például a védekezés nélküli szexuális együttlét időpontjában hosszú távú kapcsolat nélküli nők számára). Végül annak a döntésnek, hogy egy nő számára a Cu-IUD megfelelő-e vagy sem, klinikai döntésnek kell lennie, amely figyelembe veszi a nő egyéni körülményeit.

A CHMP megvizsgálta annak lehetőségét, hogy a kétszeres dózis esetleg nem megfelelő az erős enzim induktorok hatásainak teljes mértékű kompenzálására. Bár ez a lehetőség fennáll, a kétszeres dózis még mindig magasabb plazma LNG szintet eredményez, mint a jelenlegi adagolás szerinti, és így csökkenti a fogamzásgátlás sikertelenségének kockázatát. Érdekes módon egy túlsúlyos és normális testtömegindexű nők részvételével végzett, kisméretű farmakokinetikai vizsgálat friss publikációja⁴ azt találta, hogy a teljes LNG C_{max} és $AUC_{(0-2.5h)}$ megduplázódott, amikor kétszeres dózisu LNG sürgősségi fogamzásgátlót (3000 µg LNG) alkalmaztak. Bár a vizsgálatot nem az enzim induktorokkal összefüggésben végezték, ez azt sugallja, hogy akár 3 mg LNG-ig megmarad a C_{max} linearitása.

Ellenben a kétszeres dózis túlkompensálhatja a kevésbé erős enzim induktorok hatásait. Ugyanakkor ebben az esetben az LNG expozíció kisebb lenne, mint egy olyan nőnél, aki kétszeres dózist (vagyis 3 mg LNG-t) vesz be, de nem alkalmaz egyidejű enzim induktort. A nem klinikai adatok, egy, az LNG sürgősségi fogamzásgátlás sikertelenségét követő humán terhességet tanulmányozó, prospektív, kohorsz vizsgálat, valamint a forgalomba hozatal utáni jelentésekből származó adatok mind arra utalnak, hogy túladagolás (egyszeri vagy esetenkénti alapon) nem okoz súlyos mellékhatásokat, és nem merültek fel új biztonságossági aggályok. Így a kevésbé erős enzim induktorok túlkompensálásával kapcsolatos biztonságossági aggályok is valószínűtlennek tűnnek.

Összefoglalva, a CHMP egyetértett azzal, hogy míg a Cu-IUD alkalmazása lenne a preferált sürgősségi fogamzásgátlási lehetőség minden enzim induktort használó számára, a kétszeres dózisu LNG sürgősségi fogamzásgátló javaslata gyakorlati kezelési lehetőséget képvisel jelentős, ismert biztonságossági probléma nélkül a fogamzásgátlási sikertelenség kockázatának csökkentésére olyan nők számára, akik nem képesek vagy nem akarnak Cu-IUD-t alkalmazni. Az alkalmazási előírás és a beteg tájékoztató javasolt szövegmódosításai megfelelően kezelik az összes aggályt.

⁴ 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, in press.

- (iv) Az egészségügyi szakembereknek és a betegeknek szóló tájékoztatás a kétszeres dózisiról a sürgősségi fogamzásgátló kezelés vonatkozásában

A CHMP aggályokat vetett fel a vény nélküli ellátással kapcsolatos gyógyszerelési hibák lehetőségét illetően (vagyis a célzott betegek nem alkalmazzák a kétszeres dózist, mert nem tudnak arról). Szükség van az egészségügyi szakemberek és a betegek oktatására a gyógyszerkölcsonhatást illető aggályokról és a kapcsolódó javaslatokról. Úgy vélik, hogy specifikus képzésre nincs szükség az egészségügyi szakemberek részére, inkább az egészségügyi szakembereknek szóló levelet kell megfogalmazni, hogy hangsúlyozzák a felírási javaslat módosítását. Ebben a vonatkozásban a CHMP azt javasolta, hogy a nemzeti illetékes hatóságok vázolják az alkalmazási előírás módosításait és a változás okait az egészségügyi szakemberekkel történő kommunikáció normál módjain keresztül.

Ezenfelül a CHMP úgy vélte, hogy az enzim induktort alkalmazók esetén a módosított dózusra utaló utasításnak szerepelnie kell a betegtájékoztatóban, és fel kell tüntetni azt a készítmény külső csomagolásának címkéjén is, mivel az információknak a gyógyszer vásárlása előtt vagy alatt rendelkezésre kell állnia, hogy a megfelelő számú csomagot vegyék meg. Ezzel kapcsolatban a CHMP azt javasolta, hogy az információközlés javítása érdekében az enzim induktorok hatását közvetlenül a szokásos adagolási utasítások után, a doboz azonos oldalán kell feltüntetni.

Ilyen módon a CHMP biztosítani akarta, hogy az adagolási utasítások a lehető legvilágosabbak legyenek a külső doboz címkéjén és a betegtájékoztatóban annak érdekében, hogy fenntartsák a vény nélküli ellátást a gyógyszerelési hibák kockázatának növelése nélkül. A kísérőiratokban a javaslat hatékonyságának és olvashatóságának vizsgálata érdekében konzultációt folytattak a beteg- és fogyasztócsoportokkal, valamint a releváns egészségügyi szakemberekkel, és az Európai Unió egész területéről érkeztek válaszok. Ez azt mutatta, hogy a lehetséges felhasználók többsége a nyújtott tájékoztatás alapján képes volt helyesen azonosítani, hogy mikor lenne megfelelő az egyszeri adag és mikor a kétszeres adag alkalmazása az egyidejűleg vagy megelőzően bevett, kölcsönhatást okozó gyógyszerek miatt, illetve mikor fordulnának egészségügyi szakemberhez. A válaszok kiemelték az LNG sürgősségi fogamzásgátlókkal történő gyógyszer-kölcsönhatásokkal kapcsolatos ismeretek alacsony szintjét is, amely aláhúzta a jelen felülvizsgálat kimeneteléről szóló, proaktív nemzeti tájékoztatás szükségességét. Ezért a CHMP megtárgyalta az egészségügyi szakembereknek és betegeknek szóló tájékoztatás kulcsfontosságú elemeit, hogy elősegítsék a nemzeti szintű tájékoztatást.

Ezenfelül, mivel a jelen értékelés tudományos következtetései a 750 µg LNG tartalmú, sürgősségi fogamzásgátlásra javallott gyógyszerekre is vonatkoznak, a forgalomba hozatali engedély jogosultjai kötelesek figyelembe venni ezt a javaslatot és a tudományos következtetéseket azokra a készítményekre megfelelően érvényesíteni.

Amennyiben vannak olyan, 750 µg és 1500 µg LNG tartalmú, sürgősségi fogamzásgátlásra javallott gyógyszerek, amelyek nem szerepelnek a jelen értékelésben, de jelenleg engedélyezettek az EU-ban, illetve a jövőben a tagállamok általi engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CHMP javasolja, hogy az érintett tagállamok kellőképpen vegyék figyelembe ezeket a tudományos következtetéseket.

Összességében a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a Levonelle 1500 µg és kapcsolódó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok megegyezés szerinti módosításai mellett.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta az 1234/2008 irányelv 13. cikkének (2) bekezdése szerinti betérjesztést.

- A bizottság áttekintette a klinikai vizsgálatokból, publikált szakirodalomból és forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból származó összes rendelkezésre álló adatot, beleértve a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott válaszokat az efavirenzzel való gyógyszer-kölcsönhatás kapcsán a Levonelle 1500 µg és kapcsolódó nevek hatásosságának és biztonságosságának alátámasztására. Továbbá a bizottság megvitatta az egyéb májenzim induktorokkal, köztük a barbiturátokkal és egyéb, az epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszerekkel, a tuberkulózis kezelésére szolgáló gyógyszerekkel, például a rifampicinnel, valamint az orbáncfű tartalmú növényi gyógyszerekkel kapcsolatos adatokat.
- A bizottság figyelembe vette a fogyasztókkal, betegekkel és egészségügyi szakemberekkel folytatott írásos konzultációt is, mielőtt a kísérőiratok megegyezés szerinti módosításait javasolta.
- A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Levonelle 1500 µg és kapcsolódó nevek vonatkozásában rendelkezésre álló adatok fényében fel kell tüntetni az efavirenz és egyéb májenzim induktorok hatására vonatkozó információkat egyidejű alkalmazás esetén, illetve az enzim induktor kezelés befejezését követően 4 hétig. Nevezetesen a fenti gyógyszerkölcsönhatás hatásának kezelése érdekében a kísérőiratok módosításai között szerepel a Levonelle 1500 µg és kapcsolódó nevek dózisének megduplázására vonatkozó ajánlás, ha a Cu-IUD nem megfelelő vagy nem elérhető.

A fentiek tekintetében a PRAC úgy véli, hogy a Levonelle 1500 µg és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok megegyezés szerinti módosításai mellett.

A bizottság ennek következményeként a Levonelle 1500 µg és kapcsolódó nevek forgalomba hozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.