

II priedas

Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

2014 m. rugsėjo 17 d. bendrovė „Gedeon Richter Plc“ pateikė paraišką dėl Levonelle ir susijusių pavadinimų rinkodaros leidimų suteikimo pagal savitarpio pripažinimo procedūrą dėl II tipo variacijos (UK/H/0803/001/II/022), kurioje Jungtinė Karalystė dalyvavo kaip referencinė valstybė narė. Procedūros dalyvavusios susijusios valstybės narės: Austrija, Belgija, Čekija, Vokietija, Graikija, Ispanija, Prancūzija, Airija, Islandija, Italija, Lietuva, Liuksemburgas, Nyderlandai, Norvegija, Lenkija, Portugalija ir Švedija.

Paraiškoje dėl variacijos buvo prašoma Levonelle 1500 mikrogramų (μg) tablečių preparato charakteristikų santraukoje ir pakuotės lapelyje pateiktą vaistų, kurie sąveikauja su levonorgestreliu (LNG), sąrašą papildyti efavirenzu.

Procedūrą dėl II tipo variacijos pradėta 2014 m. rugsėjo 17 d. Visos valstybės narės pritarė, kad vartojant minėtus du vaistus, pasireiškia kliniškai reikšminga sąveika, tačiau kelios valstybės vis dar nebuvo tikros, kaip reikėtų valdyti šią sąveiką. Todėl 2015 m. birželio 15 d. JK, vadovaudamasi Reglamento (EB) Nr. 1234/2008 13 straipsnio 1 dalies pirma pastraipa, perdavė šią procedūrą Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMD(h)). CMD(h) 60-os dienos procedūra buvo pradėta 2015 m. rugpjūčio 3 d. 60 -oji CMD(h) procedūros diena buvo 2015 m. spalio 1 d., kai dauguma valstybių narių (išskyrus Italiją) sutarė dėl galutinės nuomonės. Nepavykus pasiekti susitarimo, procedūra buvo perduota Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

2015 m. spalio 1 d. referencinė valstybė narė Jungtinė Karalystė (JK) pradėjo Komisijos reglamento (EB) Nr. 1234/2008 13 straipsnio 2 dalyje numatytą kreipimosi procedūrą. CHMP buvo paprašyta pateikti savo nuomonę, ar dviguba LNG 1500 μg dozė būtų tinkama skubioji kontracepcija po nesaugių lytinių santykių arba netinkamai panaudojus kontracepcijos priemonę, pacientams, kurie tuo pat metu vartoja kepenų fermentų induktorius, ypač moterims, kurios nenori arba negali naudoti nehormoninių kontracepcijos priemonių, kaip antai varinės gimdos spiralės (Cu GS).

Ši procedūra susijusi tik su Levonelle ir susijusiais pavadinimais, kurie įregistruoti Europos Sąjungoje kaip hormoninės skubiosios kontracepcijos priemonės (HSKP). Levonelle 1500 μg ir susiję pavadinimai yra viena tabletė.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

CHMP peržiūrėjo visus turimus klinikinių tyrimų, publikuotų mokslinių straipsnių, poregistracinio laikotarpio duomenis, įskaitant rinkodaros leidimo turėtojo raštu pateiktus atsakymus bei rašytines konsultacijas su pacientais ir vartotojais bei sveikatos priežiūros specialistais visoje ES rezultatus. Toliau pateikiama atitinkama išvadų santrauka.

(i) Sumažėjusi LNG koncentracija plazmoje vartojant efavirenzą ir kitus fermentų induktorius

Atliekant *Carten et al.* tyrimą (2012)¹, buvo naudojamas pereinamojo tyrimo modelis, kliniškai reikšminga efavirenzo dozė, ir tyrimas buvo pakankamai didelis, kad būtų galima įvertinti vaistų tarpusavio sąveiką. Nepaisant kai kurių bendrųjų skirtumų, iš duomenų matyti, kad tuo pat metu vartojant efavirenzą, LNG koncentracija kraujo plazmoje nuosekliai mažėjo ir galiausiai smarkiai sumažėjo, t. y. maždaug perpus: 90 proc. moterų nustatytas >40 proc. LNG AUC₀₋₁₂ sumažėjimas. Be to, palyginti su ŽIV infekuotomis moterimis, kurioms dar nereikėjo antiretrovirusinės terapijos, efavirenzą vartojančioms pacientėms vartojant LNG kontraceptinių implantų forma, LNG koncentracija

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

kraujo plazmoje buvo panašiai mažesnė. Sudėjus kartu, šie duomenys leidžia manyti, kad efavireno poveikio dydis buvo patikimai įvertintas¹.

Buvo iškeltas dozės padalijimo į kelias dalis, atliekant tyrimą¹ su šiuo metu įregistruotu vienadoziu LNG preparatu, aktualumo klausimas. Iš negausių LNG 6 mg dozės tyrimų duomenų matyti, kad C_{max} yra didesnė, nei vartojant 1,5 mg, o tai leidžia manyti, kad vartojant standartinę EHSKP dozę, LNG saturacija nepasiekžiama. Antra, nustatyta², kad pagrindinis ekspozicijos rodiklis, AUC, iš esmės buvo proporcingas vaisto dozei. Galiausiai, atliekant tyrimą, buvo taikomas¹ anksčiau patvirtintas Levonelle dozavimo režimas, kuris iš dalies pakeistas, skiriant vieną 1500 µg dozę, nustatius, kad esant AUC_{0-∞}, ekspozicija yra tapati ir kad LNG 2X750 µg tablečių (vartojamų 12 valandų intervalu) ir sykiu išgeriamos 1500 µg dozės veiksmingumas arba saugumas yra vienodas.

Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad pirmiau minėto tyrimo¹ rezultatai turėtų būti vienodai taikomi ir EHSKP su LNG, kai jis vartojamas kaip viena 1500 µg dozė.

Konkrečių duomenų apie kitų fermentų induktorių sąveiką su EHSKP šiuo metu nėra. Tačiau tyrimai, kurie buvo atlikti po 14 dienų trukmės gydymo jonažolėmis, parodė, kad midazolamo ar alprazolamo, kurie buvo naudojami CYP 3A4 aktyvumui įvertinti, AUC sumažėjo panašiai, t. y. > 50 proc. Be to, pastebėta, kad kartu vartojant kai kuriuos fermentų induktorius, sudėtinių hormoninių kontraceptikų sudėtyje esančio LNG ekspozicija sumažėja: vartojant su okskarbazepinu, LNG AUC sumažėjo 36 proc. iki 47 proc., vartojant su karbamazepinu – 40 proc. iki 46 proc., vartojant su fenitoinu – 42 proc., vartojant su eslikarbazepinu – 37 proc. ir su perampaneliu – 40 proc.

(ii) Sumažėjusios LNG koncentracijos kraujo plazmoje kliniškinis reikšmingumas

CHMP susipažino su negausiais kliniškinų tyrimų duomenimis, susijusiais su kontraceptikų, kurių sudėtyje yra LNG, neveiksmingumu, kai kartu vartojami CYP 3A4 fermentų induktoriai; pagal juos vertintas kliniškinis sumažėjusios LNG koncentracijos kraujo plazmoje reikšmingumas, kai vartojama EHSKP.

Taip pat esama negausių duomenų apie tai, ar mažesnė LNG koncentracija būtų veiksminga vartojant EHSKP. Atlikus vieną nedidelį tyrimą (n=58 moterys, pereinamojo tyrimo modelis), nustatyta, kad LNG 750 ir 1500 µg dozių veiksmingumas yra panašus; šio tyrimo metu ovuliacijos nutraukimas buvo pasirinktas kaip vertinamoji baigtis³, o kraujas dėl LNG paimtas folikuliniėje fazėje, t. y. iki ovuliacijos.

Atliekant du paralelinių grupių tyrimus, buvo tiriama mažesnių LNG dozių kontraceptinis veiksmingumas: atliekant vieną tyrimą, kuriame dalyvavo 361 moteris, nustatyti panašūs apytikriai nėštumo rodikliai, kai LNG tabletės buvo išgertos praėjus 8 valandoms po nesaugių lytinių santykių (NLS) (vartoti du biologiškai neekvivalentiškai LNG 750 µg tablečių formos preparatai). Atliekant antrąjį tyrimą, buvo vertinamas iki 400 µg LNG dozių kontraceptinis veiksmingumas; praėjus 3 valandoms po NLS, vaistą išgėrė iš viso 4631 moteris. 400 µg LNG dozę vartojo didžiausia pacienčių grupė: buvo tiriama 2801 pacientė, 71 proc. iš jų – daugiau kaip 6 mėnesius, ir 48 proc. – daugiau kaip 12 mėnesių. 400 µg LNG grupėje nustatyti 75 nėštumo atvejai, taigi, nesėkmingo gydymo rodiklis siekė 3,52 proc., o nesėkmingai pasirinkto metodo rodiklis – 1,69 proc. Šiuo metu įregistruota 1500 µg dozė nebuvo įtraukta į nė vieną iš šių kontraceptinio veiksmingumo tyrimų, todėl tiesiogiai sulyginti duomenų neįmanoma. Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad atliekant abu čia paminėtus kontraceptinio veiksmingumo tyrimus, ciklo laikotarpiu pacientėms reikėjo arba buvo leista pakartotinai išgerti LNG; šių tyrimų metu kontraceptinis veiksmingumas buvo tiriama, kai LNG buvo išgertas praėjus ne

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

daugiau kaip 3 ar 8 valandoms po NLS, o ne tada, kaip numatyta pagal dabartinį režimą, t. y. per 72 valandas po NLS. Tai svarbu, nes kontracetinis LNG EHSKP veiksmingumas ilgėjant laikui po NLS mažėja: nuo 95 proc. praėjus ne daugiau kaip 24 valandoms po NLS iki 58 proc., jei pirma vaisto dozė išgeriama praėjus 48–72 valandoms. Šiuo metu mažiausia veiksminga LNH EHSKP dozė nežinoma.

Be to, kalbant apie kitų formų kontracetinius vaistus su LNG, išryškėja nuoseklūs mažesni kontracetinį veiksmingumą patvirtinantys duomenys – pagal protrūkinio kraujavimo ar ovuliacijos atvejus, arba pagal nėštumo atvejus, kurie nustatyti sumažėjus LNG koncentracijai kraujo plazmoje, kai kartu buvo vartojami fermentų induktoriai. Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad atliekant 48 savaičių trukmės tyrimą su LNG implantais, buvo nustatyti 3 nepageidaujamo nėštumo atvejai, o rinkodaros leidimo turėtojas savo duomenų apie nesėkmingos kontracetijos atvejus bazėje turi 6 poregistracinius pranešimus, kai kartu su kontracetikais buvo vartojamas kitas fermentų induktorius, jonažolė.

Nors kartu su LNG EHSKP vartojant fermentų induktorius, buvo gauti tik keli su nesėkmingos kontracetijos atvejais susiję pranešimai apie nepageidaujamas reakcijas į vaistą (NRV) ir nebuvo pranešta apie nė vieną su efavirenzū susijusią NRV, atsižvelgiant į numatytus didelius nesėkmingos kontracetijos rodiklius ir plačiai paplitusį LNG EHSKP vartojimą, tikėtina, kad apskritai nebuvo pranešta apie gerokai daugiau nesėkmingos kontracetijos atvejų. Kodėl apie tuos atvejus nepranešta, nežinoma, bet gali būti, jog tikėtasi, kad šis vaistas gali būti ne toks veiksmingas kaip kiti kontracetikai.

Kalbant apie neskubiosios kontracetijos vaistus su LNG, dėl sumažėjusios vaisto koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjęs vaisto veiksmingumas lemia didesnę nėštumo riziką. Tai pripažįstama klinikinėse gairėse ir hormoninių kontracetikų preparato informaciniuose dokumentuose, kuriuose patariama naudoti papildomas arba kitas kontracetijos priemones.

CHMP sutiko, kad LNG ekspozicija kiekvienos moters kraujo plazmoje yra skirtinga, bet tyrimų su sudėtiniais hormoniniais kontracetikais duomenys parodė, kad LNG koncentracija kraujo plazmoje nuosekliai mažėja, kai kartu vartojami kepenų fermentų induktoriai, daugiausia CYP3A4 fermentų induktoriai. Neseniai atliktas tyrimas su skubiosios kontracetijos vaistais, kurių sudėtyje yra LNG¹, parodė, kad kartu vartojant efavirenzą, LNG koncentracija kraujo plazmoje (AUC) sumažėja maždaug 50 proc. Mažiausia veiksminga LNG dozė, kai vaistas vartojamas skubiosios kontracetijos tikslais, nenustatyta, bet svarbu išlaikyti kontracetinio veiksmingumo fermentų induktorius vartojančioms pacientėms ribas.

(iii) Gydomo galimybės – dozės didinimas arba kitas vaistas

Šiuo metu Levonelle 1500 µg ir susijusių pavadinimų preparato charakteristikų santraukoje ir pakuotės lapelyje išvardyta keletas fermentų induktorių, kurie gali turėti įtakos kontracetiniam veiksmingumui, bet juose nepateikta informacijos apie poveikio dydį ar patarimų dėl tinkamo sąveikos valdymo, išskyrus tai, kad moterys turėtų apie tai pranešti savo gydytojui. Specializuotos klinikos gali nežinoti apie šių vaistų sąveikos svarbą, o moterys pasikliauna specializuotose klinikose gaunama informacija. Todėl CHMP rekomendavo į preparato charakteristikų santrauką įtraukti aiškias visiems galimiems skubiosios hormoninės kontracetijos paslaugų teikėjams skirtas rekomendacijas dėl tokios sąveikos valdymo.

Įprastų kontracetikų su LNG preparato charakteristikų santraukose rekomenduojama naudoti papildomas arba kitas kontracetijos priemones, atsižvelgiant į fermentų induktoriaus vartojimo trukmę.

Pritariama, kad idealiu atveju fermentų induktorių vartojanti moteris turėtų naudoti tokią kontracetijos priemonę, kuriai tokia sąveika neturėtų įtakos; mažai tikėtina, kad tokia moteriai prireiks EHSKP. Tačiau tam tikromis aplinkybėmis tai gali būti neįmanoma. Šiuo metu rinkoje yra dviejų formų skubiosios kontracetijos priemonės, ulipristalo acetatas ir Cu GS. Ulipristalo acetato

preparato informaciniuose dokumentuose patariama dėl pagreitėjusio metabolizmo tuo pat metu nevertoti fermentų induktorių. Įstatyti CU GS gali tik kvalifikuotas specialistas ir ne visoms moterims tokia galimybė gali būti prieinama, tinkama ar priimtina. Be to, norėdama pasinaudoti tokia galimybe, moteris visų pirma turi žinoti apie riziką, susijusią su vaistais, kurie sąveikauja su LNG. Taigi, CHMP priėjo prie išvados, kad būtina laiku pateikti aiškią informaciją apie kliniškai reikšmingą LNG sąveiką su įvairiais vaistais.

Dalis šios moterims skirtos informacijos susijusi su dozės pakoregavimu reaguojant į LNG koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjimą, kai vartojamas efavirenasas ir kiti fermentų aktyvumą skatinantys vaistai. Atsižvelgiant į turimus duomenis, pasiūlyta vartojant fermentų reduktorius, kurie šiuo metu išvardyti šio preparato charakteristikų santraukoje, ir 4 savaites po gydymo jais nutraukimo vartoti dvigubą LNG EHSKP dozę. Remiantis šiais duomenimis, efavireno ir visų kitų fermentų induktorių vartotojams rekomenduojama vartoti dvigubą LNG EHSKP dozę. Cu GS galima naudoti iki 5 parų po NLS, bet ši galimybė gali tikti ne visoms moterims – dėl medicininių priežasčių (pvz., dėl neseniai iškritusios spiralės arba dėl perforacijos, pasikartojančių makšties infekcijų, o ŽIV infekuotoms pacientėms, padidėjusi kraujavimo rizika yra nepageidaujama), dėl prieinamumo problemų (nesant kvalifikuotų sveikatos priežiūros specialistų) arba dėl asmeninio pasirinkimo (pvz., NLS metu moteris nebuvo užmezgusi ilgalaikių santykių). Galiausiai, sprendimą, ar Cu GS tinka moteriai ar ne, turi priimti gydytojas praktikas, atsižvelgdamas į kiekvienos pacientės aplinkybes.

CHMP apsvairstė galimybę, kad dvigubos dozės gali nepakakti stiprių fermentų induktorių poveikiui kompensuoti. Nors tokia galimybė tikrai yra, vartojant dvigubą vaisto dozę, LNG koncentracija kraujo plazmoje vis tiek būtų didesnė, nei taikant esamą dozavimo režimą, o tai sumažintų nesėkmingos kontracepcijos riziką. Įdomu tai, kad atliekant neseniai paskelbtą nedidelį farmakokinetinį tyrimą⁴ su nutukusiomis ir normalaus kūno masės indekso (KMI) moterimis, nustatyta, kad pavartojus dvigubą LNG EHSKP dozę (3000 µg), bendra LNG C_{max} ir $AUC_{(0-2,5 h)}$ padvigubėjo. Nors šis tyrimas nebuvo susijęs su fermentų induktoriais, jo duomenys leidžia manyti, jog tiesinė C_{max} priklausomybė išlaikoma tik kai vartojama ne didesnė kaip 3 mg LNG dozė.

Priešingai, dviguba LNG dozė gali per stipriai kompensuoti ne tokių stiprių fermentų induktorių poveikį. Vis dėlto šiuo atveju LNG ekspozicija būtų mažesnė, nei vartojant dvigubą dozę (t. y. 3 mg LNG), bet tuo pat metu nevertojant fermentų induktoriaus. Neklinikinių tyrimų duomenys, perspektyvinis kohortinis tyrimas, kurio metu buvo tiriamos pasekmės nėštumui, nesėkmingai pavartojus LNG EHSKP, ir poregistracinių pranešimų apie perdozavimo atvejus duomenys leidžia manyti, kad perdozavimas (vienkartinis ar netyčinis) nesukelia sunkių nepageidaujamų reakcijų, todėl naujų nerimą keliančių klausimų dėl vaisto saugumo nebuvo iškelta. Todėl atrodo, kad nerimauti dėl LNG saugumo, jei būtų pernelyg stipriai kompensuotas ne tokių stiprių fermentų inhibitorių poveikis, taip pat neverta.

Taigi, CHMP sutiko, kad, nors Cu GS galėtų būti geriausia skubiosios kontracepcijos galimybė vartojant visus fermentų induktorius, šiuo atveju rekomenduojama dviguba LNG EHSKP dozė yra saugumo problemų lig šiol nesukėlusį pragmatišką galimybę sumažinti nesėkmingos kontracepcijos riziką moterims, kurios negali arba nenori naudoti Cu GS. Pasiūlytuose preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio teksto pakeitimuose išsamiai aprašyti visi nerimą keliantys klausimai.

(iv) Pranešimas sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams dėl dvigubos dozės skyrimo skubiosios hormoninės kontracepcijos tikslais

CHMP iškilė abejonių dėl galimų gydymo klaidų, susijusių su be recepto gautais vaistais (t. y. to nežinodamos, tikslinės pacientės gali neišgerti dvigubos vaisto dozės). Sveikatos priežiūros specialistus ir pacientus būtina šviesti apie su vaistų sąveika susijusius nerimą keliančius klausimus ir atitinkamas

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.

rekomendacijas. Manoma, kad sveikatos priežiūros specialistams nebūtini specialūs mokymai, tačiau reikėtų išplatinti pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), siekiant atkreipti jų dėmesį į informacijos apie vaisto skyrimo tvarką pokyčius. Šiuo tikslu CHMP rekomendavo nacionalinėms kompetentingoms institucijoms išdėstyti preparato charakteristikų santraukos pakeitimus ir pokyčių priežastis ir įprastomis ryšių priemonėmis informuoti apie juos sveikatos priežiūros specialistus.

Be to, CHMP laikėsi nuomonės, kad į pakuotės lapelį taip pat reikėtų įtraukti nurodymus dėl dozės koregavimo vartojantiems fermentų induktorius, taip pat reikėtų juos išryškinti preparato išorinės dėžutės ženklime, nes su šia informacija pacientas turi susipažinti prieš įsigydamas arba dar pirkdamas vaistinius preparatus, kad galėtų iš karto įsigyti reikiamą pakuočių skaičių. Todėl CHMP rekomendavo, siekiant efektyviau pateikti reikiamą informaciją, informaciją apie fermentų induktorių poveikį įtraukti tuoj po įprastinių nurodymų dėl vaisto dozavimo toje pačioje dėžutės pusėje.

Taip CHMP norėjo užtikrinti, kad šie nurodymai dėl dozavimo būtų kuo geriau matomi išorinės dėžutės ženklime ir pakuotės lapelyje, kad vaistą parduodant be recepto, nepadidėtų gydymo klaidų rizika. Siekiant įvertinti šios preparato informaciniuose dokumentuose pateiktos informacijos veiksmingumą ir suprantamumą, buvo surengtos konsultacijos su pacientų ir vartotojų grupėmis bei atitinkamais sveikatos priežiūros specialistais, ir atsakymų gauta iš visos ES. Jie patvirtino, kad dauguma potencialių vartotojų iš pateiktos informacijos teisingai suprastų, kokiais atvejais reikėtų vartoti vieną vaisto dozę, o kada reikėtų vartoti dvigubą dozę dėl to, kad kartu vartoja arba neseniai vartojo vaistų, kurie gali sąveikauti su LNG, arba pasikonsultuotų su sveikatos priežiūros specialistu. Atsakymai taip pat išryškino tai, kad apie sąveiką su LNG EHSKP žino mažai žmonių, todėl būtina nacionaliniu lygmeniu aktyviai informuoti apie šios peržiūros rezultatus. Dėl šios priežasties CHMP aptarė pagrindinius pranešimo sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams elementus, kad apie tai būtų informuota nacionaliniu lygmeniu.

Be to, šio vertinimo mokslinės išvados taikomos ir pagal skubiosios kontracepcijos indikaciją vartojamiems vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra 750 µg LNG, rinkodaros leidimo turėtojais turėtų atkreipti dėmesį į šią rekomendaciją ir atitinkamai taikyti šias mokslines išvadas tų preparatų atžvilgiu.

Kadangi į šį vertinimą neįtraukti kiti pagal skubiosios kontracepcijos indikaciją vartojami vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra 750 ir 1500 µg LNG, bet jie šiuo metu yra įregistruoti ES arba ateityje valstybėms narėms bus pateikiamos paraiškos įregistruoti tokius vaistus, CHMP rekomenduoja susijusioms valstybėms narėms deramai atsižvelgti į šias mokslines išvadas.

Apskritai, komitetas priėjo prie išvados, kad Levonelle 1500 µg ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvaustė kreipimąsi pagal Reglamento Nr. 1234/2008 13 straipsnio 2 dalį;
- komitetas peržiūrėjo visus turimus klinikinių tyrimų, publikuotų mokslinių straipsnių, poregistracinio laikotarpio duomenis (įskaitant rinkodaros leidimoturėtojo pateiktus atsakymus), kuriais siekta pagrįsti Levonelle 1500 µg ir susijusių pavadinimų veiksmingumą ir saugumą, atsižvelgiant į vaisto sąveiką su efavirenzū. Be to, komitetas aptarė duomenis, susijusius su kitais kepenų fermentų induktoriais, įskaitant barbituratus ir kitus vaistus nuo epilepsijos, vaistus, kuriais gydoma tuberkuliozė, kaip antai rifampiciną, ir augalinius vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra jonažolės;

- prieš rekomenduodamas padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimus, dėl kurių buvo sutarta, komitetas taip pat atsižvelgė į rašytines konsultacijas su vartotojais, pacientais ir sveikatos priežiūros specialistais;
- CHMP priėjo prie išvados, kad atsižvelgiant į turimus duomenis apie Levonelle 1500 µg ir susijusius pavadinimus, reikėtų pateikti informaciją apie efavirenzo ir kitų kepenų fermentų induktorių poveikį, kai šie vaistai vartojami tuo pat metu kaip ir LNG ir 4 savaites po gydymo visais fermentų induktoriais nutraukimo. Visų pirma, siekiant suvaldyti šios sąveikos poveikį, į preparato informacinių dokumentų pakeitimus įtraukta rekomendacija padvigubinti Levonelle 1500 µg ir susijusių pavadinimų dozę, jei Cu GS netinka arba nėra galimybės jos naudoti;

atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, jog Levonelle 1500 µg ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti Levonelle 1500 µg ir susijusių pavadinimų rinkodaros leidimų sąlygas.