

**II pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

2014. gada 17. septembrī *Gedeon Richter Plc* kopā ar Apvienoto Karalisti, kura darbojas kā atsaucē dalībvalsts (*RMS*), iesniedza Savstarpējas atzīšanas procedūras (*MRP*) II tipa izmaiņu (*UK/H/0803/001/II/022*) pieteikumu *Levonelle* un sinonīmisko nosaukumu zālēm. Iesaistītās dalībvalstis (*CMS*) bija Austrija, Beļģija, Čehijas Republika, Vācija, Grieķija, Spānija, Francija, Īrija, Islande, Itālija, Lietuva, Luksemburga, Nīderlande, Norvēģija, Polija, Portugāle un Zviedrija.

Iesniegtajā pieteikumā tika lūgts *Levonelle* 1500 mikrogramu (*mkg*) tablešu zāļu aprakstā (*ZA*) un lietošanas instrukcijā (*LI*) pievienot zāļu sarakstam, kuras mijiedarbojas ar levonorgestrelu (*LNG*), efavirenu.

2014. gada 17. septembrī tika uzsākta II tipa izmaiņu izskatīšana. Visas dalībvalstis (*DV*) apstiprināja, ka pastāv klīniski nozīmīga mijiedarbība starp šīm zālēm, tomēr dažas no tām nebija pārliecinātas par ieteikumiem, kā pārvaldīt to mijiedarbību. Tāpēc Apvienotā Karaliste 2015. gada 17. jūnijā saskaņā ar Regulas EK Nr. 1234/2008 13. panta 1. punktu nodeva procedūru Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – human, CMDh*). 2015. gada 3. augustā *CMDh* uzsāka 60 dienu procedūru. *CMDh* procedūras 60. diena bija 2015. gada 1. oktobris, kad lielākā daļa dalībvalstu, izņemot Itāliju, vienojās par galīgo nostāju. Tomēr, tā kā nebija panākta vienošanās starp visām dalībvalstīm, procedūra tika nodota *CHMP*.

2015. gada 1. oktobrī Apvienotā Karaliste (*AK*) kā *RMS* saskaņā ar Komisijas Regulas (*EK*) Nr. 1234/2008 13. panta 2. punktu uzsāka procedūru. Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*Agency's Committee for Medicinal Products, CHMP*) lūdza sniegt savu atzinumu par to, vai pacientiem, kuri vienlaikus lieto aknu enzīmu induktorus, un jo īpaši sievietēm, kuras nevēlas vai nevar lietot nehormonālas kontracepcijas metodes, piemēram, no vara izgatavotu intrauterīno kontracepcijas ierīci (*Cu IUD*), dubulta *LNG* 1500 *mkg* deva ir piemērots avārijas kontracepcijas veids pēc dzimumattiecībām bez kontracepcijas līdzekļiem vai pēc neefektīvas kontracepcijas metodes.

Šīs procedūras darbības joma attiecas tikai uz *Levonelle* un sinonīmisko nosaukumu zālēm, kas ir reģistrētas Eiropas Savienībā (*ES*) kā avārijas hormonālie kontracepcijas līdzekļi (*EHC*). *Levonelle* 1500 *mkg* un sinonīmisko nosaukumu zāles sastāv no vienas tabletes.

## **CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

*CHMP* pārskatīja visus pieejamos klīnisko pētījumu un publicētās literatūras datus, novērojumus pēcreģistrācijas periodā, tajā skaitā reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstveidā iesniegtās atbildes, kā arī rakstiskas apspriešanās rezultātus ar pacientiem, patērētājiem un veselības aprūpes speciālistiem visā *ES*. Turpmāk norādīts būtisko secinājumu kopsavilkums.

(i) Samazināts efavirena un citu enzīmu induktoru līmenis plazmā

*Carten et al.* pētījumā (2012.g.)<sup>1</sup> tika izmantota krusteniskā metode. Zāļu mijiedarbības (*DDI*) pētījumā pamatoja efavirena devas un lieluma klīnisko nozīmi. Neskatoties uz dažiem atšķirīgajiem lielumiem, kopumā dati liecināja par konsekventu un ievērojamu *LNG* līmeņu samazinājumu plazmā līdz aptuveni 50% vienlaicīgas efavirena lietošanas laikā, kur 90% sieviešu novēroja *LNG*  $AUC_{0-12} > 40\%$  samazinājumu. Turklāt *LNG* līmeņu samazinājums plazmā bija līdzīgs, efavirena lietotājiem ievadot *LNG* kontracepcijas implanta veidā, salīdzinot ar *HIV* pozitīvām sievietēm, kurām vēl nav

<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 pages*

nepieciešama pretretrovīrusu terapija. Kopumā dati liecināja, ka efavirenza iedarbības apmēra aplēses bija ticamas<sup>1</sup>.

Pētījumā<sup>1</sup> izskatīja šobrīd reģistrētās LNG vienas devas sadalījuma nozīmi. Ierobežotie dati par LNG 6 mg devas lietošanu uzrādīja augstāku  $C_{max}$  nekā 1,5 mg devā, kas liecināja, ka *EHC* standarta devā nav LNG uzņemšanas piesātinājuma. Otrkārt, tika konstatēts<sup>2</sup>, ka AUC raksturlielumi — galvenie iedarbīguma rādītāji, bija proporcionāli devai. Visbeidzot, izmantotā<sup>1</sup> dozēšanas shēma bija iepriekš apstiprinātā *Levonelle* deva, kas tika mainīta uz vienu 1500 mkg devu pēc tam, kad tika pierādīts, ka  $AUC_{0-\infty}$  raksturlielumiem bija identiska iedarbība, un ka nebija atšķirības starp LNG 2 x 750 mkg tablešu (ar 12 h intervālu) un LNG 1500 mkg, ko lieto kā vienas devas tableti, efektivitāti un drošumu.

Tāpēc *CHMP* uzskatīja, ka iepriekš minētā pētījuma<sup>1</sup> secinājumi ir vienādi attiecināmi uz LNG *EHC*, ieņemot 1500 mkg kā vienas devas tableti.

Konkrēti dati par citu enzīmu induktoru mijiedarbību ar LNG *EHC* devām pašlaik nav pieejami. Tomēr pētījumos, ko veica pēc 14 dienu terapijas ar asinszāli, konstatēja līdzīgu >50% midazolāma vai alprazolāma AUC raksturlielumu samazinājumu, ko izmanto CYP 3A4 inhibitoru aktivitātei. Tāpat vairākiem enzīmu induktoriem novēroja kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu LNG sastāvdaļas iedarbības samazinājumu: LNG AUC samazinājās par 36 līdz 47%, lietojot okskarbazepīnu; 40 līdz 46% — lietojot karbamazepīnu; 42% — lietojot fenitoīnu; 37% — lietojot eslikarbazepīnu; un 40% — lietojot perampanelu.

(ii) LNG līmeņu samazinājuma plazmā klīniskā nozīme

*CHMP* apstiprināja ierobežotos klīniskos datus par LNG saturošu kontraceptīvo līdzekļu neefektivitāti vienlaicīgas CYP3A4 enzīmu induktoru lietošanas laikā, pēc kuriem ir jāspriež par LNG samazināto līmeņu plazmā klīnisko nozīmi, lietojot *EHC*.

Ir maz datu, kas liecinātu, vai LNG līmeņu samazinājums var ietekmēt *EHC* efektivitāti. Vienā nelielā pētījumā (n=58 sievietes, izmantojot krustenisko metodi) konstatēja salīdzināmu 750 un 1500 mkg LNG efektivitāti, kā beigu kritēriju<sup>3</sup> izmantojot ovulācijas pārtraukumu, LNG ieņemot folikulu posmā, t.i., posmā pirms ovulācijas.

Divos paralēlo grupu pētījumos pārbaudīja kontraceptīvo līdzekļu efektivitāti zemākās LNG devās: vienā pētījumā, iesaistot 361 sievietes, novēroja līdzīgu aptuveno grūtniecības rādītāju, ieņemot LNG tabletes 8 stundas pēc dzimumattiecībām bez kontracepcijas līdzekļiem (*UPSI*), lietojot divas LNG 750 mkg tabletes, kas nebija bioekivalentas. Otrā pētījumā, iesaistot 4631 sievietes, noteica līdz 400 mkg LNG devas kontraceptīvo efektivitāti, ieņemot devu 3 stundas pēc *UPSI*. Lielākajā grupā, iesaistot 2801 pacientu, novēroja 400 mkg LNG iedarbību — 71% > 6 mēnešiem un 48% > 12 mēnešiem. 400 mkg LNG terapijas pacientu grupā novēroja 75 grūtniecības iestāšanās gadījumus, kur 3,52% bija neefektivitātes rādītājs un 1,69 % — neefektīvas metodes rādītājs. Nevienā kontraceptīvās efektivitātes pētījumā netika iekļauta pašlaik apstiprinātā 1500 mkg deva, tāpēc nav iespējams veikt tiešu efektivitātes salīdzinājumu. Īpaši abos šeit minētajos kontraceptīvās efektivitātes pētījumos bija nepieciešama vai atļauta LNG devas atkārtota lietošana cikla laikā, un šajos pētījumos noteica kontraceptīvo efektivitāti, lietojot LNG 3 vai 8 stundu laikā pēc *UPSI* pašreizējā dozēšanas shēmā noteiktā laika vietā, t.i., 72 stundu laikā pēc *UPSI*. Šāda lietošanas shēma bija svarīga, jo LNG *EHC* kontraceptīvā efektivitāte pēc *UPSI* laika gaitā samazinās: novērotais efektivitātes samazinājums,

<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

ieņemot 24 stundu laikā, bija 95%, kas samazinājās līdz 58%, ieņemot laika periodā starp 48 un 72 stundām. Pašlaik minimālā LNG *EHC* efektīvā deva nav zināma.

Turklāt, apsverot cita veida LNG saturošus kontraceptīvos līdzekļus, novēroja pastāvīgi samazinātas kontracepcijas kontroles tendenci starpmenstruālas asiņošanas vai ovulācijas, vai grūtniecības iestāšanās gadījumā, kurās konstatē samazinātu LNG līmeni plazmā, vienlaikus lietojot enzīmu induktorus. Proti, 48 nedēļu pētījumā ar LNG implantiem efavirensa lietotājām novēroja 3 nevēlamas grūtniecības iestāšanās gadījumus, un reģistrācijas apliecības īpašnieka datubāzē bija reģistrēti 6 pēcreģistrācijas ziņojumi par neefektīvu kontracepcijas līdzekļu metodi, lietojot asinszāli — citu enzīmu induktoru.

Lai gan ir maz ziņots par nevēlamajām blakusparādībām (*ADR*) saistībā ar neefektīvu kontracepciju enzīmu induktoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar LNG *EHC*, un jo īpaši saistībā ar efavirensu, par kuru nav saņemts neviens ziņojums, iespējams, ka šie efektivitātes trūkuma dati ir cieši saistīti ar nepilnīgo ziņošanu, ņemot vērā sagaidāmos neefektīvas kontracepcijas rezultātus un plaši izplatīto LNG *EHC* lietošanu. Nepilnīgas ziņošanas iemesli nav zināmi, taču tie var būt saistīti ar sagaidāmo zemāku efektivitāti salīdzinājumā ar citiem kontracepcijas līdzekļiem.

Attiecībā uz citām LNG saturošām kontracepcijas formām, kas nav avārijas kontracepcijas līdzekļi, tiek uzskatīts, ka samazinātā efektivitāte, kas izriet no samazinātajiem līmeņiem plazmā, rada paaugstinātu grūtniecības risku. Klīniskajās vadlīnijās un hormonālo kontracepcijas līdzekļu aprakstā, kurā norādīti ieteikumi lietot papildu vai alternatīvus kontracepcijas līdzekļus, tas ir atzīts.

*CHMP* piekrita, ka LNG iedarbības līmenis plazmā sievietēm ir atšķirīgs, savukārt pētījumu dati par kombinēto hormonālo kontracepciju liecina, ka LNG līmeņi plazmā pastāvīgi samazinās, vienlaikus lietojot aknu enzīmu, galvenokārt CYP3A4 enzīmu, induktorus. Nesen veiktajā pētījumā ar LNG saturošiem avārijas kontracepcijas līdzekļiem<sup>1</sup> tika pierādīts, ka vienlaicīga efavirensa lietošana samazina LNG (*AUC*) līmeņus plazmā par aptuveni 50%. Lai gan nav noteikta minimālā efektīvā avārijas kontracepcijas LNG deva, tomēr ir svarīgi, lai enzīmu induktoru lietotājas uzturētu kontracepcijas līdzekļu iedarbības robežvērtības.

(iii) Pārvaldīšanas iespējas — devas palielināšana/alternatīva terapija

Šobrīd *Levonelle* 1500 mkg un sinonīmisko nosaukumu zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā ir norādīta virkne enzīmu induktoru, kuri var ietekmēt kontraceptīvo efektivitāti, tomēr nav sniegta nekāda informācija par ietekmes apmēru vai ieteikumi par atbilstošu mijiedarbības pārvaldīšanu, izņemot norādījumus informēt savu ārstu. Specializētās klīnikas ne vienmēr apzinās zāļu mijiedarbības nozīmi, un sievietes paļaujas uz speciālistu klīniskajiem ieteikumiem. Tādēļ *CHMP* ieteica visiem potenciālajiem *EHC* piegādātājiem zāļu aprakstā skaidri norādīt ieteikumus par šo mijiedarbību pārvaldību.

Parasto LNG saturošu kontracepcijas līdzekļu zāļu aprakstā sniegts ieteikums lietot papildu vai alternatīvas kontracepcijas metodes, atkarībā no enzīma induktora lietošanas ilguma.

Tiek pieņemts, ka sievietei, kura lieto enzīmu induktoru, ideālā gadījumā vajadzētu izmantot metodi, kuru zāļu mijiedarbība neietekmē; šīm sievietēm, visticamāk, nebūtu jālieto *EHC*. Tomēr ne vienmēr to var attiecināt uz visām situācijām. Šobrīd ir pieejami divi citi avārijas kontracepcijas līdzekļu veidi — ulipristāla acetāts un *Cu-IUD*. Ulipristāla acetāta lietošanas instrukcijā norādīti ieteikumi izvairīties no vienlaicīgas enzīmu induktoru lietošanas sakarā ar pastiprinātu vielmaiņu organismā. *Cu-IUD* ievietošana ir procedūra, kurai nepieciešamas speciālas iemaņas, un šāda iespēja var nebūt pieejama, piemērota vai pieņemama visām sievietēm. Turklāt, pirms tiek izmantota šī iespēja, sievietei ir jāapzinās visi riski, kas saistīti ar zālēm, kuras mijiedarbojas ar LNG. Līdz ar to *CHMP* secināja, ka ir savlaicīgi un skaidri jāsniedz ieteikumi par zāļu klīniski nozīmīgo mijiedarbību.

Tāpat ieteikumos sievietēm būtu jānorāda devas pielāgošana, kas novērstu LNG līmeņu samazināšanos plazmā, lietojot *EFV* un citus enzīmu induktorus. Ņemot vērā pieejamos datus, pašlaik zāļu aprakstā uzskaitīto enzīmu induktoru terapijas laikā un 4 nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas tika ierosināta dubultas LNG *EHC* devas lietošana. Pamatojoties uz iepriekš minēto, visiem *EFV* un citu enzīmu induktoru lietotājiem ieteicams lietot dubultu LNG *EHC* devu. *Cu-IUD* var lietot līdz pat 5 dienām pēc *UPSI*, tomēr šī iespēja var nebūt pieejama visām sievietēm medicīnisku apsvērumu dēļ (piemēram, neseno veikta dzemdes perforācija, recidivējošas maksts infekcijas un palielināts asiņošanas risks, kas nav vēlams HIV pacientēm), sakarā ar pieejamības iespējām (nav pieejami attiecīgi kvalificētu veselības aprūpes pakalpojumu sniedzēji) vai personīgas izvēles apsvērumu dēļ (piemēram, sievietēm *UPSI* brīdī nav pastāvīgu attiecību). Visbeidzot, lēmumam par *Cu-IUD* piemērotību sievietei jābūt klīniski pamatotam, ņemot vērā sievietes individuālos veselības apstākļus.

*CHMP* apsvēra iespēju, ka dubultā deva var nebūt pietiekama, lai pilnībā kompensētu spēcīgu enzīmu induktoru ietekmi. Lai gan šī iespēja pastāv, dubultas devas lietošana joprojām var radīt augstākus LNG līmeņus plazmā salīdzinājumā ar līmeņiem pie pašreiz noteiktās devas, un tādējādi samazināt neefektīvas kontracepcijas metodes risku. Interesanti ir tas, ka neseno publicētajā nelielajā FK<sup>4</sup> pētījumā, iesaistot sievietes ar aptaukošanos un sievietes ar normālu *KMI*, tika atklāts, ka kopējais LNG  $C_{max}$  un  $AUC_{(0-2,5h)}$  rādītājs bija divreiz lielāks, lietojot dubultu LNG *EHC* (3000mcg LNG) devu. Lai gan šis pētījums nebija saistīts ar enzīmu induktoriem, tomēr tas liecina, ka  $C_{max}$  linearitāte tiek uzturēta līdz 3 mg LNG.

Vai arī dubulta deva var izraisīt pārmērīgu kompensāciju, kas var mazināt mazāk spēcīgu enzīmu induktoru iedarbību. Tomēr šajā gadījumā iedarbība uz LNG var būt mazāka, nekā tad, ja sieviete lieto dubultu devu (proti, 3 mg LNG), vienlaicīgi nelietojot enzīmu induktoru. Neklīniskie dati, prospektīvais kohorta pētījums, kurā iegūst informāciju par cilvēku grūtniecības rezultātiem LNG *EHC* neefektivitātes gadījumā, un pēcreģistrācijas ziņojumu dati par pārdozēšanu liecina, ka pārdozēšana (vienreizēja vai neregulāra) nerada smagas blakusparādības un nav konstatēti nekādi ar zāļu drošību saistīti aspekti. Līdz ar to ar mazāk spēcīgu enzīmu induktoru saistīti drošības aspekti pārmērīgas kompensācijas gadījumā ir maz ticami.

Nobeigumā *CHMP* piekrita, ka, lai gan *Cu-IUD* lietošana var būt labākais avārijas kontracepcijas risinājums visu enzīmu induktoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā, tomēr ieteikums lietot dubultu LNG *EHC* devu ir pragmatisks pārvaldības risinājums, kurā nav zināmu būtisku drošības apsvērumu neefektīvas kontracepcijas metodes risku samazināšanā sievietēm, kuras nevar vai nevēlas lietot *Cu-IUD*. Zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā ierosinātais teksta grozījums atrisinātu visus šos aspektus.

(iv) Informācija veselības aprūpes speciālistam un pacientiem par dubultas devas lietošanu *EHC* pārvaldīšanai

*CHMP* ir izteikusi bažas par zāļu lietošanas kļūdu iespējamību, kas saistīta ar zāļu iegādi bez receptes (piemēram, mērķa pacienti nav informēti par dubultas devas lietošanu). Veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem ir jāsaņem izglītojoša informācija par zāļu mijiedarbības aspektiem un attiecīgie lietošanas ieteikumi. Tiek uzskatīts, ka veselības aprūpes speciālistiem nav nepieciešamas speciālas apmācības, tomēr būtu jāsaņem Tiesītais profesionālais veselības aprūpes ziņojums (*DHPC*) ar nolūku uzsvērt izmaiņas ieteikumos. Šajā sakarā *CHMP* ieteica valstu kompetentajām iestādēm (VKI) zāļu aprakstā iekļaut grozījumus, norādot šādu izmaiņu iemeslus veselības aprūpes speciālistiem parastas saziņas ceļā.

Turklāt *CHMP* uzskatīja, ka lietošanas instrukcijā enzīmu induktoru lietotājiem jābūt norādītai informācijai par izmainīto devu, kurai jābūt iekļautai arī kastītes ārējā marķējumā, lai šī informācija

<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*, in press.

būtu pieejama pirms zāļu iegādes vai iegādes laikā, lai varētu iegādāties atbilstošu iepakojuma skaitu. Šajā sakarā CHMP ieteica uzlabot informācijas norādīšanas veidu, iekļaujot informāciju par ietekmi uz enzīmu induktoriem tieši aiz norādījumiem par parasto devu tajā pašā kastītes pusē.

Šādā veidā CHMP vēlas nodrošināt uz kastītes ārējā marķējuma un lietošanas instrukcijā skaidri norādītas dozēšanas instrukcijas, lai, iegādājoties bezrecepšu zāles, netiktu palielināts zāļu lietošanas kļūdu risks. Lai novērtētu šī ieteikuma efektivitāti un saprotamību zāļu aprakstā, tika veikta apspriešanās ar pacientiem, patērētājiem un attiecīgajiem veselības aprūpes speciālistiem, saņemot atbildes no visas ES valstīm. Šāda apspriešanās pierādīja, ka lielākā daļa potenciālo lietotāju spēj pareizi identificēt sniegto informāciju, nosakot, kādos gadījumos ir jālieto viena deva vai dubulta deva saistībā ar vienlaicīgu vai nesen lietotu zāļu iespējamo mijiedarbību, un kad lūgt padomu veselības aprūpes speciālistam. Tāpat sniegtās atbildes liecināja par zemu informētības līmeni attiecībā uz mijiedarbību ar LNG EHC, uzsverot nepieciešamību proaktīvi ieviest paziņojumus valsts līmenī par šīs pārskatīšanas rezultātiem. Šajā sakarā CHMP apsprieda veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem iesniedzamajā paziņojumā norādāmos galvenos elementus, kas atvieglotu saziņu valsts līmenī.

Tā kā šī novērtējuma zinātniskie secinājumi attiecas arī uz 750 mkg LNG saturošām zālēm, kas indicētas avārijas kontracepcijai, reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāņem vērā šie ieteikumi un šīm zālēm atbilstoši jāpiemēro zinātniskie secinājumi.

CHMP iesaka attiecīgajām dalībvalstīm pienācīgi ņemt vērā šos zinātniskos secinājumus tiktāl, ciktāl tie attiecināmi uz citām avārijas kontracepcijai indicētām 750 mkg un 1500 mkg LNG saturošām zālēm, kuras nav iekļautas šajā novērtējumā, bet pašlaik ir reģistrētas ES, vai uz kurām attiecas turpmākās reģistrācijas procedūras, ko veic dalībvalstis.

Kopumā komiteja secināja, ka *Levonelle* 1500 mkg un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, ja zāļu aprakstā tiek veiktas izmaiņas, par kurām panākta vienošanās.

### **CHMP atzinuma pamatojums**

Tā kā:

- saskaņā ar Direktīvas 1234/2008/EK 13. panta 2. punktu komiteja izskatīja pārvērtēšanu;
- komiteja pārskatīja visus klīnisko pētījumu, publicētās literatūras, pēcreģistrācijas novērojumu pieejamos datus, tai skaitā reģistrācijas apliecības īpašnieka (RAĪ) iesniegtās atbildes, lai pamatotu *Levonelle* 1500 mkg un sinonīmisko nosaukumu zāļu iedarbīgumu un drošumu attiecībā uz mijiedarbību ar efavirenu; komiteja apsprieda datus par citiem aknu enzīmu induktoriem, ieskaitot barbiturātus un citas zāles epilepsijas ārstēšanai, kā arī zāles, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai, piemēram, rifampicīnu un augu izcelsmes zāles, kas satur asinszāli;
- komiteja ņēma vērā arī rakstveida apspriedes ar patērētājiem, pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem, pirms zāļu aprakstam tiek ieteiktas iepriekš minētās izmaiņas;
- CHMP secināja, ka, ņemot vērā pieejamos datus par *Levonelle* 1500 mkg un sinonīmisko nosaukumu zālēm, jābūt pieejamai informācijai par ietekmi uz efavirenu un citiem aknu enzīmu induktoriem, lietojot vienlaicīgi, vai 4 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar visiem enzīmu induktoriem. Jo īpaši šīs mijiedarbības ietekmes pārvaldīšanai zāļu aprakstā veicami grozījumi, kuros jāiekļauj *Levonelle* 1500 mkg un sinonīmisko nosaukumu zāļu dubultas devas pielāgošanas ieteikumi, ja nav piemērota vai pieejama *Cu-IUD* ievadīšana.

Ņemot vērā iepriekš minēto, komiteja uzskatīja, ka *Levonelle* 1500 mkg un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja zāļu aprakstā tiek veikti iepriekš minētie grozījumi.

Tāpēc komiteja iesaka *Levonelle* 1500 mkg un sinonīmisko nosaukumu zālēm veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas.