

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Op 17 september 2014 werd door Gedeon Richter Plc een aanvraag ingediend voor Levonelle en verwante namen via een type II-wijziging in een procedure van wederzijdse erkenning (UK/H/0803/001/II/022) waarbij het Verenigd Koninkrijk optrad als rapporterende lidstaat. De betrokken lidstaten waren: België, Duitsland, Frankrijk, Griekenland, Ierland, Italië, Litouwen, Luxemburg, Nederland, Oostenrijk, Polen, Portugal, Spanje, Tsjechië, Zweden, alsmede IJsland en Noorwegen.

De aangevraagde wijziging had tot doel efavirenz op te nemen in de lijst met geneesmiddelen die een interactie hebben met levonorgestrel in de samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter voor Levonelle 1 500 microgram (mcg) tabletten.

De type II-wijziging startte op 17 september 2014. Alle lidstaten onderschreven het bestaan van een klinisch relevante interactie, maar een aantal van hen twijfelde over het advies inzake de beheersing van de interactie. Daarom werd de procedure op 17 juni 2015 door het Verenigd Koninkrijk verwezen naar de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) krachtens artikel 13, lid 1, eerste alinea, van Verordening (EG) nr. 1234/2008. De 60 dagen durende procedure van de CMD(h) werd op 3 augustus 2015 gestart. Dag 60 van deze procedure was op 1 oktober 2015, toen de meeste lidstaten tot een definitief standpunt waren gekomen, behalve Italië. Omdat er geen overeenstemming kon worden bereikt werd de procedure verwezen naar het CHMP.

Op 1 oktober 2015 zette het Verenigd Koninkrijk als rapporterende lidstaat een verwijzing onder artikel 13, lid 2, van Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie in gang. Het CHMP werd gevraagd om een oordeel te geven over de geschiktheid van een dubbele dosis levonorgestrel 1 500 mcg als noodanticonceptie voor patiënten die gelijktijdig leverenzyminducerende middelen gebruiken na onbeschermde geslachtsgemeenschap of falen van een anticonceptiemethode, met name vrouwen die geen gebruik willen of kunnen maken van niet-hormonale methoden, zoals een koperspiraaltje.

Het toepassingsgebied van deze procedure beperkt zich tot Levonelle en verwante namen dat in de Europese Unie (EU) is toegestaan als hormonale noodanticonceptie. Levonelle 1 500 mcg en verwante namen bestaat uit een enkele tablet.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

Het CHMP beoordeelde alle beschikbare gegevens uit klinische studies, gepubliceerde literatuur en ervaringen na het in de handel brengen, inclusief reacties die schriftelijk door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen werden ingediend en de resultaten van een schriftelijke raadpleging van patiënten en consumenten, en professionele zorgverleners in de EU. Hieronder wordt een samenvatting van de conclusies weergegeven.

(i) Verlaging van de plasmaspiegels met efavirenz en andere enzyminducerende middelen

In de studie van Carten et al. (2012)¹ werd gebruikgemaakt van een 'cross-over'-opzet, een klinisch relevante dosis efavirenz en een omvang die redelijk was voor een geneesmiddelinteractiestudie. Ondanks enkele variaties tonen de gegevens over het geheel genomen een consistente en duidelijke vermindering met ongeveer de helft van de levonorgestrel-gehalten in plasma gedurende gelijktijdige toediening van efavirenz, met dalingen in AUC₀₋₁₂ van levonorgestrel van >40%, waargenomen bij 90% van de vrouwen. Ook waren de plasmaspiegels van levonorgestrel in dezelfde orde van grootte

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 blz.

lager wanneer levonorgestrel werd toegediend via anticonceptie-implantaten bij gebruiksters van efavirenz vergeleken met hiv-positieve vrouwen die nog geen antiretrovirale therapie nodig hadden. Al met al duidt dit op een betrouwbare berekening van de omvang van het effect van efavirenz¹.

De relevantie van de in de studie gebruikte gedeelde doses¹ voor de op dit moment toegelaten enkelvoudige dosis levonorgestrel werd ter sprake gebracht. Uit beperkte gegevens met een dosis van 6 mg levonorgestrel blijkt een hogere C_{max} dan die waargenomen bij 1,5 mg, wat aangeeft dat verzadiging van levonorgestrel-opname niet optreedt bij de standaarddosis hormonale noodanticonceptie. Ten tweede blijkt de AUC, de belangrijkste blootstellingsmaat, over het algemeen² dosisproportioneel te zijn. Tot slot was het gebruikte doseringsschema¹ de eerder goedgekeurde posologie voor Levonelle, die werd veranderd in een enkelvoudige dosis van 1 500 mcg nadat was aangetoond dat de $AUC_{0-\infty}$ resulteerde in identieke blootstelling en dat er geen verschillen waren tussen de werkzaamheid of veiligheid van levonorgestrel 2 x 750 mcg tabletten (met een tussentijd van twaalf uur) en een levonorgestrel-tablet van 1 500 mcg toegediend als een enkelvoudige dosis.

Het CHMP is dan ook van mening dat de bevindingen van de bovenvermelde studie¹ ook van toepassing zouden moeten zijn op levonorgestrel-bevattende hormonale noodanticonceptie wanneer deze als een enkelvoudige dosis van 1 500 mcg wordt ingenomen.

Specifieke gegevens voor interacties van andere enzyminductoren met doses levonorgestrel-bevattende hormonale noodanticonceptie zijn op dit moment niet beschikbaar. Uit studies na 14 dagen behandeling met sint-janskruid bleek echter een vergelijkbare afname met >50% van AUC voor midazolam of alprazolam gebruikt als merkers voor CYP3A4-activiteit. Ook zijn dalingen in de blootstelling van het levonorgestrel-bestanddeel van gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen gezien bij verschillende enzyminductoren: de AUC van levonorgestrel nam met 36 tot 47% af met oxcarbazepine; met 40 tot 46% met carbamazepine; met 42% met fenytoïne; met 37% met eslicarbazepine; en met 40% met perampanel.

(ii) Klinische significantie van verminderde levonorgestrel-gehalten in plasma

Het CHMP erkende dat er weinig klinische gegevens zijn over het uitblijven van werkzaamheid van levonorgestrel-bevattende anticonceptiemiddelen bij gelijktijdig gebruik van inductoren van het CYP3A4-enzym voor het beoordelen van de klinische significantie van verminderde levonorgestrel-gehalten in plasma gedurende hormonale noodanticonceptie.

Er zijn ook weinig gegevens over de effectiviteit van lagere levonorgestrel-gehalten voor hormonale noodanticonceptie. In een kleinschalige studie (n=58 vrouwen met een 'cross-over'-ontwerp) werd een vergelijkbare werkzaamheid gevonden bij 750 en 1 500 mcg levonorgestrel waarbij stopzetting van de eisprong werd gebruikt als een eindpunt³ wanneer levonorgestrel in de folliculaire fase werd genomen, dus voor de eisprong.

De anticonceptieve werkzaamheid met lagere doses levonorgestrel is in twee studies met parallelle groepen onderzocht: in een studie met 361 vrouwen werden vergelijkbare bruto-zwangerschapscijfers waargenomen wanneer de levonorgestrel-tabletten acht uur na onbeschermd geslachtsgemeenschap werden ingenomen met gebruik van twee toedieningsvormen van 750 mcg levonorgestrel-tabletten die niet biologisch gelijkwaardig waren. In een tweede studie werd gekeken naar de anticonceptieve werkzaamheid van doses levonorgestrel tot 400 mcg drie uur na onbeschermd geslachtsgemeenschap ingenomen door in totaal 4 631 vrouwen. De groep van blootstelling tot 400 mcg levonorgestrel was

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

de grootste groep (2 801 bestudeerde patiënten), 71% gedurende meer dan zes maanden en 48% gedurende meer dan twaalf maanden. Er waren 75 zwangerschappen in de met 400 mcg levonorgestrel behandelde groep, oftewel een faalpercentage van 3,52% en een faalpercentage van de methode van 1,69%. De op dit moment toegelaten dosis van 1 500 mcg was in geen van beide studies naar anticonceptieve werkzaamheid opgenomen, dus er is geen directe werkzaamheidsvergelijking mogelijk. In beide studies naar anticonceptieve werkzaamheid die hier staan vermeld, was herhaald gebruik van levonorgestrel gedurende de cyclus vereist of toegestaan. Deze studies onderzochten de anticonceptieve werkzaamheid wanneer levonorgestrel werd ingenomen binnen drie of acht uur na onbeschermd geslachtsgemeenschap en niet wanneer het werd ingenomen volgens het huidige regime, dat wil zeggen binnen 72 uur na onbeschermd geslachtsgemeenschap. Dit is belangrijk, omdat de anticonceptieve werkzaamheid van levonorgestrel-bevattende hormonale noodanticonceptie in de loop van de tijd afneemt: van 95% binnen 24 uur tot 58% indien gestart tussen 48 en 72 uur. De huidige minimale effectieve dosis voor levonorgestrel-bevattende hormonale noodanticonceptie is niet bekend.

Wanneer andere vormen van levonorgestrel-bevattende anticonceptie in aanmerking worden genomen, wordt bovendien een consistent patroon van verminderde anticonceptieve controle zichtbaar, ofwel wat betreft doorbraakbloedingen of ovulatie, ofwel in zwangerschappen, met verminderde levonorgestrel-gehalten in het plasma bij gelijktijdig gebruik van enzyminductoren. Er waren drie onbedoelde zwangerschappen onder de gebruiksters van efavirenz in een 48 weken durende studie met levonorgestrel-implantaten en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft in zijn gegevensbestand zes meldingen van anticonceptiefalen met sint-janskruid, een andere enzyminductor, na het in de handel brengen.

Hoewel er weinig meldingen zijn van anticonceptiefalen als bijwerking van levonorgestrel-bevattende hormonale noodanticonceptie gedurende gelijktijdig gebruik van enzyminducerende middelen, en geen enkele daarvan specifiek met efavirenz, houdt dit waarschijnlijk verband met aanzienlijke onderrapportage voor verlies van werkzaamheid in het algemeen, wanneer het verwachtingspercentage ten aanzien van anticonceptiefalen en het wijdverspreide gebruik van levonorgestrel-bevattende hormonale noodanticonceptie in aanmerking worden genomen. De redenen voor de onderrapportage zijn niet bekend maar kunnen voortkomen uit een lagere werkzaamheidsverwachting vergeleken met andere anticonceptiemiddelen.

Bij niet-noodanticonceptie met levonorgestrel wordt gedacht dat de verminderde werkzaamheid als gevolg van verlaagde plasmaspiegels leidt tot een verhoogd risico op zwangerschap. Dit wordt ook erkend in klinische richtsnoeren en de productinformatie bij hormonale anticonceptiemiddelen, waarin het gebruik van aanvullende of alternatieve anticonceptie wordt aanbevolen.

Het CHMP stelde vast dat de blootstellingspercentages van levonorgestrel in plasma tussen vrouwen verschillen, maar gegevens uit studies met gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen duiden op consistente vermindering van levonorgestrel-gehalten in plasma door gelijktijdig gebruik van leverenzyminducerende middelen, met name inductoren van CYP3A4-enzymen. De recente studie met levonorgestrel-bevattende noodanticonceptie¹ toonde aan dat gelijktijdige toediening van efavirenz zorgt voor verlaging van de plasmaspiegels van levonorgestrel (AUC) met ongeveer 50%. De minimale effectieve dosis levonorgestrel voor noodanticonceptie is niet vastgesteld, maar het is belangrijk om werkzaamheidsmarges in acht te nemen voor anticonceptie bij gebruiksters van enzyminductoren.

(iii) Beheersmogelijkheden – Dosisverhoging/alternatieve behandeling

In de huidige samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter voor Levonelle 1 500 mcg en verwante namen staan enkele enzyminducerende middelen die invloed kunnen hebben op de anticonceptieve werkzaamheid, maar er staat geen informatie over de omvang van dat effect of advies over de toepasselijke beheersing van de interactie, behalve dat de vrouw het aan haar arts moet

vertellen. Gespecialiseerde praktijken zijn niet vanzelfsprekend op de hoogte van het belang van de interacties en vrouwen vertrouwen op het advies van deskundigen. Het CHMP heeft dan ook aangegeven dat duidelijk advies over de beheersing van deze interacties in de samenvatting van de productkenmerken noodzakelijk is voor iedereen die eventueel hormonale noodanticonceptie zou kunnen geven.

In de samenvattingen van de productkenmerken voor reguliere anticonceptieproducten die levonorgestrel bevatten, wordt gebruik van aanvullende of alternatieve anticonceptiemethoden aanbevolen, afhankelijk van hoelang de enzyminductor wordt gebruikt.

Aangenomen wordt dat vrouwen die een enzyminductor gebruiken idealiter een methode gebruiken die deze interactie niet heeft; het is zelfs onwaarschijnlijk dat deze vrouwen hormonale noodanticonceptie nodig hebben. Misschien is dit echter niet in alle situaties realistisch. Op dit moment zijn twee andere vormen van noodanticonceptie verkrijgbaar, ulipristalacetaat en koperspiraaltjes. In de productinformatie voor ulipristalacetaat wordt geadviseerd om gelijktijdig gebruik van enzyminductoren te vermijden vanwege versterking van het metabolisme. Het inbrengen van een koperspiraaltje is een specialistische procedure en deze optie is misschien niet voor alle vrouwen beschikbaar, geschikt of aanvaardbaar. Bovendien moet een vrouw eerst weten wat de risico's zijn van geneesmiddelen die een interactie hebben met levonorgestrel voordat zij hier gebruik van kan maken. Het CHMP concludeerde derhalve dat tijdig en duidelijk advies nodig is voor klinisch relevante interacties.

Onderdeel van dit advies aan vrouwen is een dosisaanpassing om verlaging van de plasmaspiegels van levonorgestrel tegen te gaan bij gebruik van efavirenz en andere enzyminducerende middelen. Uitgaande van de beschikbare gegevens werd het gebruik van een dubbele dosis levonorgestrel-bevattende hormonale noodanticonceptie voorgesteld tijdens en gedurende vier weken na afloop van behandeling met een enzyminductor die op dit moment wordt genoemd in de samenvatting van de productkenmerken voor dit product. Op basis hiervan wordt een dubbele dosis levonorgestrel-bevattende hormonale noodanticonceptie aanbevolen voor gebruiksters van efavirenz en alle andere enzyminductoren. Koperspiraaltjes kunnen tot vijf dagen na onbeschermd geslachtsgemeenschap worden gebruikt, maar dit is wellicht niet voor alle vrouwen een optie vanuit medisch oogpunt (na expulsie of perforatie zijn terugkerende vaginale infecties en een verhoogd bloedingsrisico bijvoorbeeld niet wenselijk voor vrouwelijke hiv-patiënten), vanwege moeilijke beschikbaarheid (slecht verkrijgbaar of geen getrainde zorgverlener) of op grond van persoonlijke afwegingen (bijvoorbeeld voor vrouwen die geen vaste relatie hebben op het moment van onbeschermd geslachtsgemeenschap). Tot slot moet de beslissing over de toepasselijkheid van een koperspiraaltje voor een vrouw een medische beslissing zijn waarin rekening wordt gehouden met haar individuele omstandigheden.

Het CHMP heeft de mogelijkheid onderzocht dat een dubbele dosis misschien niet voldoende is om de effecten van sterke enzyminductoren volledig te compenseren. Hoewel deze mogelijkheid bestaat, leidt een dubbele dosis nog altijd tot hogere levonorgestrel-gehalten in plasma dan onder de huidige posologie en daarmee tot verlaging van het risico op anticonceptiefalen. Opvallend in dit kader is de recente publicatie van een kleinschalige PK-studie⁴ onder vrouwen met overgewicht vs. vrouwen met een normale BMI waarin de C_{max} en AUC(0-2,5h) van de totale hoeveelheid levonorgestrel verdubbelde wanneer een dubbele dosis levonorgestrel-bevattende hormonale noodanticonceptie (3 000 mcg levonorgestrel) werd gebruikt. Hoewel deze studie niets te maken had met enzyminductoren, geeft het wel aan dat er tot 3 mg levonorgestrel sprake blijft van lineariteit van de C_{max}.

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.

Aan de andere kant zou een dubbele dosis de effecten van minder sterke enzyminductoren ook kunnen overcompenseren. In dit geval zou de blootstelling aan levonorgestrel echter minder zijn dan voor een vrouw die een dubbele dosis inneemt (dus 3 mg levonorgestrel), terwijl ze niet gelijktijdig een enzyminductor gebruikt. Niet-klinische gegevens, een prospectieve cohortstudie naar zwangerschapsuitkomsten na falen van levonorgestrel-bevattende hormonale noodanticonceptie en gegevens uit meldingen na het in de handel brengen van overdosering geven allemaal aan dat overdosering (eenmalig of incidenteel) geen ernstige bijwerkingen veroorzaakt en er kwamen geen nieuwe veiligheidsproblemen naar boven. Veiligheidsproblemen in verband met de overcompensatie van minder sterke enzyminductoren lijken dus ook onwaarschijnlijk.

Samenvattend kwam het CHMP overeen dat het gebruik van een koperspiraaltje de beste optie is voor noodanticonceptie voor gebruik met alle enzyminductoren, maar dat aanbeveling van een dubbele dosis levonorgestrel-bevattende hormonale noodanticonceptie een pragmatische beheersmogelijkheid is, zonder significante bekende veiligheidsproblemen, ter verlaging van het risico op anticonceptiefalen voor vrouwen die geen koperspiraaltje kunnen of willen gebruiken. In de voorgestelde tekstuele aanpassingen in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter komen alle kwesties correct aan de orde.

(iv) Communicatie naar professionele zorgverleners en patiënten over dubbele dosering voor hormonale noodanticonceptie

Er zijn door het CHMP vragen gesteld over de mogelijkheid van medicatiefouten in verband met producten die vrij verkrijgbaar zijn (dus beoogde patiënten die de dubbele dosis niet gebruiken, omdat ze het niet weten). Voorlichting aan professionele zorgverleners en patiënten over mogelijke interacties en de gerelateerde aanbevelingen is noodzakelijk. Specifieke bijscholing voor professionele zorgverleners wordt niet nodig geacht, maar er zou wel een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) gepubliceerd moeten worden om de aandacht te vestigen op de wijziging in het voorschrijfadvis. In dit opzicht adviseerde het CHMP dat de nationale bevoegde autoriteiten de aanpassingen in de samenvatting van de productkenmerken met de redenen voor de wijziging samenvatten en via de normale communicatiekanalen met professionele zorgverleners delen.

Daarnaast was het CHMP van mening dat instructies voor een aangepaste dosis voor gebruiksters van enzyminductoren deel moet uitmaken van de bijsluiter en ook moet worden benadrukt op de etikettering van de buitenverpakking van het product. De informatie moet immers beschikbaar zijn voor of tijdens de aankoop van de geneesmiddelen zodat de juiste hoeveelheid verpakkingen aangeschaft kan worden. In dat opzicht adviseerde het CHMP het effect van de enzyminductoren meteen achter de normale dosisaanwijzingen aan dezelfde zijde van de verpakking te plaatsen, om de boodschap nog beter over te brengen.

Het CHMP wilde er zodoende zeker van zijn dat de instructies over dosering zo duidelijk mogelijk zijn op de etikettering van de buitenverpakking en in de bijsluiter, teneinde levering van de vrij verkrijgbare producten te behouden zonder het risico op medicatiefouten te verhogen. Om de doeltreffendheid en leesbaarheid van dit advies in de productinformatie te beoordelen, werd een raadpleging van patiënten- en consumentengroepen en de relevante professionele zorgverleners georganiseerd, met reacties uit de gehele EU. Hieruit bleek dat de meeste potentiële gebruiksters correct uit de geleverde informatie konden opmaken wanneer ze een enkelvoudige dosis moesten gebruiken en wanneer een dubbele dosis geschikt was, vanwege gelijktijdig of recent gebruik van op elkaar inwerkende geneesmiddelen, of wanneer ze een professionele zorgverlener zouden moeten raadplegen. De antwoorden benadrukten daarnaast ook de geringe mate van kennis over de interacties met levonorgestrel-bevattende hormonale noodanticonceptie, wat de noodzaak van proactieve communicatie op nationaal niveau over de uitkomst van deze beoordeling onderstreept. Het CHMP

heeft de belangrijkste elementen voor de communicatie naar professionele zorgverleners en patiënten dan ook besproken om de berichtgeving op nationaal niveau te faciliteren.

Aangezien de wetenschappelijke conclusies van deze beoordeling ook van toepassing zijn op geneesmiddelen met 750 mcg levonorgestrel die voor noodanticonceptie zijn geïndiceerd, moeten de houders van de vergunning voor het in de handel brengen deze aanbeveling kennen en de wetenschappelijke conclusies dienovereenkomstig voor die producten gebruiken.

Voor zover andere levonorgestrel-bevattende geneesmiddelen van 750 en 1 500 mcg die zijn geïndiceerd voor noodanticonceptie niet in deze beoordeling zijn opgenomen, maar op dit moment zijn toegelaten in de EU of onderwerp zijn van toekomstige procedures voor vergunningverlening door de lidstaten, adviseert het CHMP dat de betrokken lidstaten terdege rekening houden met deze wetenschappelijke conclusies.

Al met al concludeerde het Comité dat de baten/risicoverhouding van Levonelle 1 500 mcg en verwante namen gunstig blijft, mits de overeengekomen veranderingen in de productinformatie worden aangebracht.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende dat,

- het Comité de verwijzing krachtens artikel 31, lid 2, van Verordening (EG) nr. 1234/2008 heeft bestudeerd;
- het Comité alle beschikbare gegevens heeft beoordeeld uit klinische studies, gepubliceerde literatuur en ervaringen na het in de handel brengen, inclusief reacties die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen werden ingediend, ter ondersteuning van de werkzaamheid en de veiligheid van Levonelle 1 500 mcg en verwante namen in verband met de interactie met efavirenz. Het Comité besprak ook gegevens met betrekking tot andere leverenzyminducerende middelen zoals barbituraten en andere geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie, geneesmiddelen voor de behandeling van tuberculose zoals rifampicine en kruidengeneesmiddelen die sint-janskruid bevatten;
- het Comité ook rekening heeft gehouden met schriftelijke raadplegingen van consumenten, patiënten en professionele zorgverleners voor aanbeveling van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie;
- het CHMP heeft geconcludeerd dat, gezien de beschikbare gegevens voor Levonelle 1 500 mcg en verwante namen, informatie beschikbaar moet komen over het effect van efavirenz en andere leverenzyminducerende middelen bij gelijktijdig gebruik of gebruik gedurende vier weken na afloop van behandeling met alle enzyminductoren. Om in het bijzonder de effecten van deze interactie te beheersen omvatten de aanpassingen in de productinformatie de aanbeveling van een aanpassing naar een dubbele dosis Levonelle 1 500 mcg en verwante namen wanneer een koperspiraaltje niet geschikt of beschikbaar is.

Gezien het bovenstaande concludeerde het Comité dat de baten/risicoverhouding van Levonelle 1 500 mcg en verwante namen gunstig blijft, mits de overeengekomen veranderingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het Comité heeft derhalve de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor Levonelle 1 500 mcg en verwante namen aanbevolen.