

Aneks II

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W dniu 17 września 2014 r. firma Gedeon Richter Plc przedłożyła wniosek o zmianę typu II w odniesieniu do produktu Levonelle i nazw produktów związanych w procedurze wzajemnego uznania (MRP) (UK/H/0803/001/II/022) w Wielkiej Brytanii jako referencyjnym państwie członkowskim (RMS). Zainteresowanymi państwami członkowskimi (CMS) były: Austria, Belgia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Islandia, Litwa, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Polska, Portugalia, Republika Czeska, Szwecja i Włochy.

Wnioskowana zmiana polegała na dodaniu efawirenu do wykazu leków wchodzących w interakcje z lewonorgestrellem (LNG) w treści charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) i ulotki dla pacjenta (PL) dotyczących produktu Levonelle 1500 mikrogramów, tabletki.

Procedurę zmiany typu II rozpoczęto w dniu 17 września 2014 r. Wszystkie państwa członkowskie (MS) zgadzały się z istnieniem istotnej klinicznie interakcji, jednak kilka pozostawało niepewnych co do wskazań postępowania w przypadku jej wystąpienia. Z tego względu procedura została skierowana przez Wielką Brytanię do Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh), na mocy art. 13 ust. 1, pkt 1 rozporządzenia WE nr 1234/2008, w dniu 17 czerwca 2015 r. Sześćdziesięciodniowa procedura CMDh została rozpoczęta w dniu 3 sierpnia 2015 r. Dzień 60. procedury CMDh przypadł 1 października 2015 r., kiedy to większość państw członkowskich, z wyjątkiem Włoch (IT), ustaliła ostateczne stanowisko. Ponieważ nie udało się osiągnąć porozumienia, procedura została skierowana do CHMP.

W dniu 1 października 2015 r. Wielka Brytania jako referencyjne państwo członkowskie wszczęła procedurę arbitrażową na podstawie art. 13 ust. 2 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1234/2008. CHMP poproszono o wydanie opinii co do tego, czy podwójna dawka LNG 1500 mikrogramów będzie stanowić właściwą formę antykoncepcji awaryjnej u pacjentek przyjmujących równocześnie induktory enzymów wątrobowych po niezabezpieczonym stosunku lub niepowodzeniu metody antykoncepcji, w szczególności u kobiet, które nie chcą lub nie są w stanie stosować metod niehormonalnych, takich jak wkładka wewnątrzmaciczna na bazie miedzi (Cu-IUD).

Zakres niniejszej procedury jest ograniczony do produktu Levonelle i nazw produktów związanych, które są zarejestrowane w Unii Europejskiej (EU) jako awaryjne hormonalne środki antykoncepcyjne (EHC). Produkt Levonelle 1500 mikrogramów i nazwy produktów związanych składają się z pojedynczej tabletki.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej CHMP

CHMP przeprowadził przegląd wszystkich danych dostępnych z badań klinicznych, opublikowanego piśmiennictwa, doświadczeń po wprowadzeniu leku do obrotu, w tym odpowiedzi składanych przez podmiot odpowiedzialny na piśmie, a także wyników pisemnych konsultacji z pacjentami i konsumentami oraz pracownikami służby zdrowia w całej UE. Poniżej przedstawiono odpowiednie podsumowanie wyciągniętych wniosków.

(i) Zmniejszenie stężenia osoczowego powodowane przez efawirenz i inne induktory enzymów

W badaniu Cartena i wsp. (2012)¹ zastosowano model skrzyżowany i istotną klinicznie dawkę efawirenu, a liczebność próby była racjonalnie uzasadniona dla badania interakcji lekowych (DDI). Pomimo pewnej ogólnej zmienności dane wykazują zgodne i znaczne zmniejszenie o około połowę wartości stężenia osoczowego LNG podczas równoczesnego podawania efawirenu, z obserwowanym

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 strony

zmniejszeniem AUC_{0-12} LNG o >40% u 90% kobiet. Dodatkowo wartości stężenia LNG w osoczu były w podobnym stopniu zmniejszone, gdy LNG był podawany za pośrednictwem implantów antykoncepcyjnych u kobiet stosujących efawirenz, w porównaniu z HIV-dodatnimi kobietami, które nie wymagały jeszcze leczenia antyretrowirusowego. Wszystko to łącznie sugeruje, że wielkość działania efawirenz oszacowano w wiarygodny sposób¹.

Podniesiono problem istotności podzielonego dawkowania zastosowanego w badaniu¹ dla aktualnie zarejestrowanej pojedynczej dawki LNG. Ograniczone dane dotyczące dawki 6 mg LNG wykazują większe C_{max} niż stwierdzone w przypadku dawki 1,5 mg, co wskazuje na to, że podczas stosowania standardowej dawki EHC nie dochodzi do wysycenia wychwytu LNG. Po drugie na ogół stwierdzano, że AUC, główna miara ekspozycji, jest proporcjonalne do dawki². Wreszcie stosowany schemat dawkowania¹ był zgodny z wcześniej zatwierdzonym dawkowaniem produktu Levonelle, które zmieniono na pojedynczą dawkę 1500 mikrogramów po wykazaniu, że $AUC_{0-\infty}$ prowadziło do identycznej ekspozycji i nie było żadnych różnic skuteczności czy bezpieczeństwa pomiędzy LNG w dawce 2 x tabletki 750 mikrogramów (w odstępie 12 godzin) a LNG w dawce pojedynczej tabletki 1500 mikrogramów.

Z tego względu CHMP jest zdania, że wyniki wyżej wymienionego badania¹ powinny w równej mierze dotyczyć EHC LNG, gdy jest przyjmowany w pojedynczej dawce 1500 mikrogramów.

Obecnie nie są dostępne szczegółowe dane dotyczące interakcji dawek LNG stosowanych w ramach antykoncepcji awaryjnej z innymi induktorami enzymów. Jednak w badaniach następujących po 14 dniach leczenia dziurawcem zwyczajnym stwierdzono podobne zmniejszenia o >50% AUC midazolamu lub alprazolamu stosowanych jako sondy aktywności CYP 3A4. Odnotowano również zmniejszenia ekspozycji na LNG jako składnika złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych w przypadku stosowania kilku induktorów enzymów: AUC LNG uległo zmniejszeniu o 36 – 47% w przypadku stosowania okskarbazepiny, o 40 – 46% w przypadku stosowania karbamazepiny, o 42% w przypadku stosowania fenytoiny, o 37% w przypadku stosowania eslikarbazepiny i o 40% w przypadku stosowania perampanelu.

(ii) Znaczenie kliniczne zmniejszenia wartości stężenia LNG w osoczu

CHMP przyjął do wiadomości ograniczone dane kliniczne dotyczące braku skuteczności środków antykoncepcyjnych zawierających LNG w przypadku równoczesnego stosowania induktorów enzymatycznych CYP 3A4, na podstawie których można by było ocenić znaczenie kliniczne zmniejszonych wartości stężenia LNG w trakcie antykoncepcji awaryjnej.

Istnieją również jedynie ograniczone dane na temat tego, czy mniejsze stężenia LNG mogą być skuteczne w ramach antykoncepcji awaryjnej. W jednym niewielkim badaniu (n=58 kobiet, model skrzyżowany) stwierdzono porównywalną skuteczność dawek 750 i 1500 mikrogramów LNG, z użyciem zahamowania owulacji jako punktu końcowego³, gdy LNG był przyjmowany w fazie folikularnej, tj. przed owulacją.

W dwóch badaniach w grupach równoległych oceniano skuteczność antykoncepcyjną zmniejszonych dawek LNG: w jednym badaniu z udziałem 361 kobiet zaobserwowano podobne surowe wskaźniki ciąży, gdy tabletki LNG tabletki były przyjmowane 8 godzin po niezabezpieczonym stosunku seksualnym (UPSI), w przypadku dwóch preparatów tabletek po 750 mikrogramów LNG, które nie były biorównoważne. W drugim badaniu oceniano skuteczność antykoncepcyjną dawek LNG do 400

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 i wsp. (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

mikrogramów, przyjmowanych 3 godziny po UPSI przez ogółem 4631 kobiet. Największą grupę stanowiły badane pacjentki z ekspozycją na 400 mikrogramów LNG, których było 2801 – u 71% ekspozycja trwała >6 miesięcy, a u 48% – >12 miesięcy. W grupie otrzymującej LNG w dawce 400 mikrogramów doszło do 75 ciąż, co dało współczynnik niepowodzeń 3,52% i współczynnik niepowodzeń metody 1,69%. Aktualnie zarejestrowanej dawki 1500 mikrogramów nie uwzględniono w żadnym z badań skuteczności antykoncepcji, w związku z czym bezpośrednio porównanie skuteczności nie jest możliwe. Należy zauważyć, że w obu wspomnianych tu badaniach skuteczności antykoncepcji było wymagane lub dozwolone powtórne zastosowanie LNG podczas cyklu i w tych badaniach oceniano skuteczność antykoncepcji, gdy LNG był stosowany w ciągu 3 lub 8 godzin od UPSI, a nie gdy był stosowany zgodnie z aktualnym schematem dawkowania, czyli w ciągu 72 godzin od UPSI. Jest to istotne, jako że skuteczność antykoncepcyjna EHC LNG zmniejsza się wraz z upływem czasu od UPSI: z 95% w ciągu 24 godzin do 58%, gdy rozpocznie się jego podawanie w ciągu od 48 do 72 godzin. Aktualnie minimalna skuteczna dawka EHC LNG jest nieznaną.

Co więcej, z przeglądu innych form antykoncepcji zawierających LNG wyłania się spójny obraz zmniejszonej kontroli antykoncepcyjnej, przejawiającej się krwawieniem międzymiesiączkowym, owulacją lub ciążami, stwierdzanymi podczas zmniejszonego stężenia LNG w osoczu w trakcie równoczesnego stosowania induktorów enzymatycznych. Należy zauważyć, że wystąpiły 3 niezamierzone ciążę u kobiet stosujących efawirenz w trwającym 48 tygodni badaniu z użyciem implantów z LNG, a podmiot odpowiedzialny ma 6 zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu w swojej bazie danych niepowodzeń antykoncepcji w związku z podawaniem dziurawca zwyczajnego, innego induktora enzymów.

Chociaż istnieje jedynie niewielka liczba doniesień o wystąpieniu działań niepożądanych (ADR) w postaci niepowodzenia antykoncepcji w trakcie równoczesnego stosowania induktorów enzymatycznych z EHC LNG, przy czym żadne nie dotyczyło konkretnie efawirenz, może to być związane z ogólnym niezgłaszaniem istotnej liczby przypadków utraty skuteczności, biorąc pod uwagę oczekiwane współczynniki niepowodzeń i szeroko rozpowszechnione stosowanie EHC LNG. Przyczyny niezgłaszania wszystkich przypadków nie są znane, jednak mogą wynikać z oczekiwania mniejszej skuteczności w porównaniu z innymi środkami antykoncepcyjnymi.

Uważa się, że w przypadku niestosowanych awaryjnie postaci środków antykoncepcyjnych zawierających LNG zmniejszona skuteczność wynikająca ze zmniejszenia wartości stężenia w osoczu prowadzi do zwiększonego ryzyka ciąży. Zostało to uznane w wytycznych klinicznych i w drukach informacyjnych dotyczących hormonalnych środków antykoncepcyjnych, w których zaleca się stosowanie dodatkowej lub alternatywnej antykoncepcji.

CHMP przyznał, że poziomy ekspozycji osoczowej na LNG są zmienne u różnych kobiet, jednak dane z badań z użyciem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wskazywały na to, że równoczesne stosowanie induktorów enzymów wątrobowych, głównie induktorów enzymów CYP3A4, niezmiennie prowadzi do redukcji wartości stężenia LNG w osoczu. W niedawnym badaniu dotyczącym antykoncepcji awaryjnej z użyciem LNG¹ wykazano, że równoczesne podawanie efawirenz powoduje zmniejszenie stężenia LNG w osoczu (AUC) o około 50%. Nie ustalono minimalnej skutecznej dawki LNG w ramach antykoncepcji awaryjnej, jednak ważne jest zachowanie marginesów skuteczności antykoncepcji u pacjentek stosujących induktory enzymatyczne.

(iii) Możliwości postępowania – zwiększenie dawki / alternatywne leczenie

Obecnie w ChPL i PL produktu Levonelle 1500 mikrogramów i nazw produktów związanych wymieniony jest szereg induktorów enzymów, które mogą wpływać na skuteczność antykoncepcyjną, jednak brak jest w nich jakichkolwiek informacji na temat wielkości tego efektu czy wskazówek na temat właściwego postępowania w razie wystąpienia interakcji, poza powiedzeniem o tym przez kobietę lekarzowi. Specjalistyczne ośrodki nie zawsze zdają sobie sprawę z istotności interakcji, a kobiety

polegają na poradach uzyskanych od takich ośrodków. Z tego względu CHMP wydał zalecenie o potrzebie przekazywania jasnej informacji w ChPL na temat postępowania w przypadku wystąpienia takich interakcji, przeznaczonej dla wszystkich osób, które potencjalnie mogą dostarczać pacjentkom EHC.

W ChPL zwykłych produktów antykoncepcyjnych zawierających LNG zaleca się stosowanie dodatkowych lub alternatywnych metod antykoncepcji, w zależności od czasu stosowania induktora enzymatycznego.

Przyznaje się, że w idealnej sytuacji kobieta stosująca induktor enzymatyczny powinna stosować metodę, na którą nie wpływa omawiana interakcja; w rzeczywistości taka kobieta raczej nie będzie potrzebować EHC. Może to jednak nie być realistyczne we wszystkich sytuacjach. Aktualnie są dostępne dwie inne formy antykoncepcji awaryjnej: octan uliprystalu i Cu-IUD. W drukach informacyjnych dotyczących octanu uliprystalu znajduje się zalecenie unikania jego równoczesnego stosowania z induktorami enzymatycznymi z uwagi na zintensyfikowany metabolizm. Założenie Cu-IUD jest zabiegiem wymagającym specjalistycznych umiejętności i ta opcja może nie być dostępna, właściwa lub możliwa do zaakceptowania dla wszystkich kobiet. Co więcej, aby mieć do niej dostęp, kobieta musi najpierw zdawać sobie sprawę z zagrożeń związanych ze stosowaniem leków wchodzących w interakcje z LNG. W związku z tym CHMP stwierdził, że istnieje potrzeba przekazywania na czas jasnych informacji o istotnych klinicznie interakcjach.

Część z tych informacji dla kobiet dotyczy korekty dawki w celu skompensowania zmniejszonych wartości stężenia LNG w osoczu, gdy pacjentka stosuje efawirenz (EFV) oraz inne leki indukujące enzymy. Na podstawie dostępnych danych zaproponowano stosowanie podwójnej dawki EHC LNG w trakcie leczenia i przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia dowolnymi induktorami enzymów wymienionymi obecnie w ChPL tego produktu. Na tej podstawie zaleca się podwójną dawkę EHC LNG dla kobiet stosujących EFV i wszelkie inne induktory enzymatyczne. Cu-IUD mogą być stosowane przez maksymalnie 5 dni po UPSI, jednak może to nie być właściwą opcją dla wszystkich kobiet z przyczyn medycznych (np. po niedawnym wydaleniu wkładki lub niedawnej perforacji, przy czym nawracające zakażenia pochwy i zwiększone ryzyko krwawienia są niepożądane dla pacjentek zakażonych wirusem HIV), problemów z dostępnością (brak dostępności właściwie przeszkolonych pracowników służby zdrowia) lub ze względów osobistych (np. dla kobiet, które nie były w długotrwałym związku w chwili UPSI). Wreszcie decyzja o tym, czy Cu-IUD jest właściwa lub nie dla danej kobiety, powinna być decyzją kliniczną uwzględniającą indywidualne, istniejące w jej przypadku okoliczności.

CHMP rozważył możliwość, że podwójna dawka może nie być wystarczająca do skompensowania w pełni skutków zastosowania silnych induktorów enzymów. Chociaż rzeczywiście istnieje taka możliwość, podwójna dawka tak czy inaczej doprowadzi do uzyskania większych wartości stężenia LNG w osoczu niż w przypadku aktualnego dawkowania, a przez to zmniejszy ryzyko niepowodzenia antykoncepcji. Co ciekawe, w niedawnej publikacji dotyczącej niewielkiego badania farmakokinetycznego⁴ z udziałem otyłych kobiet w porównaniu z kobietami z prawidłowym wskaźnikiem BMI stwierdzono, że C_{max} i $AUC_{(0-2,5h)}$ całkowitego LNG uległy podwojeniu, gdy zastosowano podwójną dawkę EHC LNG (3000 mikrogramów LNG). Chociaż w tym badaniu nie stosowano połączenia z induktorami enzymatycznymi, sugeruje ono, że liniowość C_{max} jest utrzymana do dawki 3 mg LNG.

Z drugiej strony podwójna dawka może nadmiernie skompensować skutki zastosowania mniej silnych induktorów enzymów. Jednak w tym przypadku ekspozycja na LNG byłaby mniejsza niż u kobiety stosującej podwójną dawkę (tj. 3 mg LNG) bez równoczesnego stosowania induktora enzymów. Dane

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*, artykuł w druku.

niekliniczne, prospektywne badanie kohortowe oceniające wyniki ciąży u kobiet po niepowodzeniu stosowania EHC LNG oraz dane z doniesień po wprowadzeniu produktu do obrotu o jego przedawkowaniu wskazują na to, że przedawkowanie (jednorazowe lub sporadyczne) nie powoduje ciężkich działań niepożądanych i nie stwierdzono, aby istniały nowe potencjalne zagrożenia bezpieczeństwa. W związku z tym potencjalne zagrożenia bezpieczeństwa związane z nadmierną kompensacją mniej silnych induktorów enzymatycznych również wydają się być mało prawdopodobne.

Podsumowując, CHMP zgodził się z poglądem, że chociaż stosowanie Cu-IUD może być preferowaną opcją antykoncepcji awaryjnej do stosowania ze wszystkimi induktorami enzymatycznymi, zalecenie podwójnej dawki EHC LNG stanowi pragmatyczną opcję postępowania, bez istotnych znanych problemów z bezpieczeństwem, w celu zmniejszenia ryzyka niepowodzenia antykoncepcji u kobiet, które nie są w stanie lub nie chcą stosować Cu-IUD. Proponowane zmiany w tekście ChPL i PL rozwiązują odpowiednio wszystkie problemy.

(iv) Pismo do pracowników służby zdrowia i pacjentów dotyczące postępowania w przypadku podwójnego dawkowania EHC

CHMP wyraził obawy o możliwość błędów w stosowaniu leków, związanych z dostarczaniem ich bez recepty (tj. niestosowania podwójnego dawkowania przez docelowe pacjentki z powodu niewiedzy). Istnieje potrzeba edukowania pracowników służby zdrowia i pacjentów na temat możliwych niekorzystnych interakcji i związanych z nimi zaleceń. Uważa się, że nie jest konieczne odpowiednie szkolenie pracowników służby zdrowia, tylko raczej należałoby wydać pismo do pracowników służby zdrowia (DHPC) wskazujące na zmiany w informacji o stosowaniu produktu. W związku z tym CHMP zalecił, aby właściwe organy narodowe (NCA) przedstawiły zmiany w treści ChPL i powody tych zmian za pośrednictwem zwykłych metod komunikowania się z pracownikami służby zdrowia.

Dodatkowo CHMP uznał, że zalecenia dotyczące zmienionej dawki u kobiet stosujących induktory enzymatyczne powinny być włączone do ulotki dla pacjenta i powinny być również wyróżnione w oznakowaniu pudełka tekturowego stanowiącego opakowanie zewnętrzne produktu, ponieważ informacja powinna być dostępna przed zakupem lub w trakcie zakupu produktów leczniczych, aby została zakupiona właściwa liczba opakowań. W związku z powyższym CHMP zalecił, aby w celu poprawienia przekazywania informacji skutek zastosowania induktorów enzymatycznych został opisany bezpośrednio po zwykłych instrukcjach dotyczących dawkowania, na tej samej stronie pudełka tekturowego.

Intencją CHMP było zapewnienie sformułowania instrukcji dotyczących dawkowania w najjaśniejszy możliwy sposób na etykiecie pudełka tekturowego i w ulotce dla pacjenta, aby utrzymać wydawanie produktu bez recepty bez zwiększania ryzyka błędów w stosowaniu leku. W celu dokonania oceny efektywności i czytelności tego zalecenia w drukach informacyjnych produktu podjęto konsultacje z grupami pacjentów i konsumentów oraz zainteresowanymi pracownikami służby zdrowia. Uzyskano odpowiedzi z całej UE. Okazało się, że większość potencjalnych użytkowników jest w stanie prawidłowo określić na podstawie podanych informacji, kiedy właściwe będzie zastosowanie pojedynczej dawki, a kiedy właściwe będzie zastosowanie dawki podwójnej, ze względu na równoczesne lub niedawne zastosowanie leków wchodzących w interakcje, lub zasięgnięciu porady pracownika służby zdrowia. Odpowiedzi zwróciły również uwagę na niski poziom wiedzy na temat interakcji z EHC LNG, co podkreśla potrzebę aktywnego przekazywania na szczeblu narodowym wyniku niniejszego przeglądu. Z tego względu CHMP omówił kluczowe elementy pisma do pracowników służby zdrowia i pacjentów, aby ułatwić komunikację na poziomie krajowym.

Dodatkowo, ponieważ wnioski naukowe z niniejszej oceny dotyczą również produktów leczniczych zawierających 750 mikrogramów LNG, wskazanych do stosowania w ramach antykoncepcji awaryjnej, podmioty odpowiedzialne powinny przyjąć zalecenie do wiadomości i odpowiednio zastosować wnioski naukowe w odniesieniu do tych produktów.

O ile istnieją dodatkowe produkty lecznicze zawierające 750 mikrogramów and 1500 mikrogramów LNG, wskazane do stosowania w ramach antykoncepcji awaryjnej, które nie zostały uwzględnione w niniejszej ocenie, jednak są aktualnie dopuszczone do obrotu w UE lub podlegają przyszłym procedurom dopuszczania do obrotu przez państwa członkowskie, CMDh zaleca, aby zainteresowane państwa członkowskie uwzględniły odpowiednio niniejsze wnioski naukowe.

Ogólnie Komitet doszedł do wniosku, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Levonelle 1500 mcg i nazw produktów związanych pozostaje korzystny po warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 13 ust. 2 rozporządzenia 1234/2008;
- Komitet przeprowadził przegląd wszystkich dostępnych danych z badań klinicznych, opublikowanego piśmiennictwa, doświadczeń po wprowadzeniu leku do obrotu, w tym odpowiedzi złożonych przez podmiot odpowiedzialny (MAH) na potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa produktu Levonelle 1500 mikrogramów i nazw produktów związanych, które były związane z interakcjami z efawirenzem. Ponadto Komitet omówił dane dotyczące innych induktorów enzymów wątrobowych, w tym barbituranów i innych leków stosowanych w leczeniu padaczki, leków stosowanych w leczeniu gruźlicy, takich jak ryfampicyna, i leków ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny.
- Komitet wziął również pod uwagę pisemne konsultacje z konsumentami, pacjentami i pracownikami służby zdrowia przed zaleceniem uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych.
- CHMP doszedł do wniosku, że w świetle dostępnych danych dotyczących produktu Levonelle 1500 mikrogramów i nazw produktów związanych powinny być dostępne informacje na temat działania efawirenu i innych induktorów enzymów wątrobowych, gdy są przyjmowane równocześnie z tymi produktami lub w okresie 4 tygodni po zakończeniu leczenia wszystkimi induktorami enzymatycznymi. W szczególności w celu ograniczenia skutków tej interakcji zmiany w treści informacji o produkcie obejmują zalecenie skorygowania dawki produktu Levonelle 1500 mikrogramów i nazw produktów związanych, gdy Cu-IUD nie jest właściwa lub jest niedostępna.

W świetle powyższego Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Levonelle 1500 mikrogramów i nazw produktów związanych pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia wymaganych zmian w drukach informacyjnych.

W rezultacie Komitet zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktu Levonelle 1500 mikrogramów i nazw produktów związanych.