

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Družba Gedeon Richter Pic je 17. septembra 2014 predložila vlogo za spremembo tipa II (UK/H/0803/001/II/022) za zdravilo Levonelle in povezana imena po postopku z medsebojnim priznavanjem, pri čemer je bilo Združeno kraljestvo določeno kot referenčna država članica. Zadevne države članice so bile: Avstrija, Belgija, Češka, Nemčija, Grčija, Španija, Francija, Irska, Islandija, Italija, Litva, Luksemburg, Nizozemska, Norveška, Poljska, Portugalska in Švedska.

Z vloženo spremembo naj bi v povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo zdravila Levonelle 1 500 mikrogramov (μg) tablete na seznam zdravil, ki medsebojno delujejo z levonorgestrelom, dodali efavirenz.

Postopek za spremembo tipa II se je začel 17. septembra 2014. Vse države članice so se strinjale, da obstaja klinično pomembno medsebojno delovanje, vendar nekatere od njih niso vedele, kakšen nasvet bi bil potreben za njegovo obvladovanje. Zato je Združeno kraljestvo 17. junija 2015 v skladu s prvim odstavkom člena 13(1) Uredbe (ES) št. 1234/2008 postopek napotilo na Skupino za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh). 60-dnevni rok za izvedbo postopka skupine CMDh je začel teči 3. avgusta 2015. 60. dan postopka skupine CMDh je bil 1. oktober 2015, ko je večina držav članic, razen Italije, sprejela dokončno stališče. Ker ni bilo mogoče doseči dogovora, so postopek napotili na odbor CHMP.

Združeno kraljestvo je kot referenčna država članica 1. oktobra 2015 sprožila napotitev v skladu s členom 13(2) Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008. Odbor CHMP je bil zaprosen, naj poda svoje mnenje o tem, ali je dvojni odmerek levonorgestrela 1 500 μg primerna oblika nujne kontracepcije po nezaščitenem spolnem odnosu ali odpovedi kontracepcijske metode za bolnice, ki sočasno jemljejo induktorje jetrnih encimov, zlasti za ženske, ki niso pripravljene ali niso zmožne uporabljati nehormonskih metod, na primer materničnega vložka z bakrom.

Ta postopek je omejen samo na zdravilo Levonelle in povezana imena, ki so odobrena v Evropski uniji (EU) kot nujna hormonska kontracepcijska sredstva. Zdravilo Levonelle 1 500 μg in povezana imena je na voljo v obliki posamezne tablete.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Odbor CHMP je pregledal vse razpoložljive podatke iz kliničnih študij, objavljene literature, izkušenj iz obdobja trženja, vključno z odgovori, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in rezultate pisnih posvetovanj z bolnicami in potrošnicami ter zdravstvenimi delavci iz EU. Spodaj je predstavljen povzetek zaključkov.

(i) Zmanjšanje ravni v plazmi ob sočasnem jemanju efavirenza in drugih encimskih induktorjev

V študiji, ki so jo opravili Carten idr. (2012)¹, so uporabili navzkrižno zasnovano in klinično pomemben odmerek efavirenza, velikost pa je bila razumna za študijo medsebojnega delovanja zdravil. Kljub določeni splošni spremenljivosti podatki kažejo skladno in izrazito, približno polovično zmanjšanje ravni levonorgestrela v plazmi ob sočasnem jemanju efavirenza, pri čemer so pri 90 % žensk opazili zmanjšanje AUC_{0-12} levonorgestrela za > 40 %. Poleg tega so bile ravni levonorgestrela v plazmi nižje v podobnem obsegu, ko so uporabnicam efavirenza dajali levonorgestrel v obliki kontracepcijskih vsadkov, v primerjavi s HIV-pozitivnimi ženskami, ki protiretrovirusnega zdravljenja še niso potrebovale. Skupaj to kaže, da je bila velikost učinka efavirenza zanesljivo ocenjena¹.

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 strani.

Ugotavljali so pomen deljenega odmerjanja, ki so ga uporabili v študiji¹, pri trenutno odobrenem enkratnem odmerku levonorgestrela. Omejeni podatki s šestmiligramskim odmerkom levonorgestrela kažejo, da je C_{max} višji kot pri 1,5-miligramskega odmerka, kar kaže, da pri standardnem odmerku nujnega hormonskega kontracepcijskega sredstva ne pride do nasičenosti privzema levonorgestrela. Poleg tega so ugotovili², da je AUC, glavno merilo izpostavljenosti, v splošnem odvisen od odmerka. Ne nazadnje je bila uporabljena shema odmerjanja¹ predhodno odobreni način odmerjanja za zdravilo Levonelle, kar so popravili na enkratni odmerek 1 500 µg po tem, ko so dokazali, da je $AUC_{0-\infty}$ privedel do enake izpostavljenosti in da ni bilo razlik med učinkovitostjo ali varnostjo tablet levonorgestrela 2 x 750 µg (z 12-urnim razmikom) in tablet levonorgestrela 1 500 µg v obliki enkratnega odmerka.

Zato odbor CHMP meni, da morajo izsledki zgornje študije¹ veljati tudi za levonorgestrel kot nujno hormonsko kontracepcijsko sredstvo, kadar se jemlje v obliki enkratnega odmerka 1 500 µg.

Posebni podatki o medsebojnem delovanju z drugimi encimskimi induktorji pri odmerkih levonorgestrela kot nujnega hormonskega kontracepcijskega sredstva trenutno niso na voljo. A študije po 14-dnevnem zdravljenju s šentjanževko so pokazale podobno > 50-odstotno zmanjšanje AUC za midazolam ali alprazolam, ki so ju uporabili za preskušanje dejavnosti CYP 3A4. Pri več encimskih induktorjih so opazili tudi zmanjšano izpostavljenost levonorgestrelu kot komponenti kombiniranih hormonskih kontracepcijskih sredstev: AUC levonorgestrela se je z okskarbazepinom zmanjšal od 36 do 47 %, karbamazepinom od 40 do 46 %, fenitoinom za 42 %, eslikarbazepinom za 37 % in perampanelom za 40 %.

(ii) Klinični pomen zmanjšanih ravni levonorgestrela v plazmi

Odbor CHMP je priznal, da so klinični podatki v zvezi z neučinkovitostjo kontracepcijskih sredstev, ki vsebujejo levonorgestrel, pri sočasni uporabi induktorjev encima CYP 3A4, na podlagi katerih bi lahko presodili klinični pomen zmanjšanih ravni levonorgestrela v plazmi pri nujni hormonski kontracepciji, omejeni.

Tudi podatki o tem, ali so nižje ravni levonorgestrela učinkovite pri nujni hormonski kontracepciji, so omejeni. V manjši študiji (n = 58 žensk, navzkrižna zasnova) so ugotovili primerljivo učinkovitost levonorgestrela v odmerkih 750 in 1 500 µg s prekinitvijo ovulacije kot končnim opazovanim dogodkom³, če so levonorgestrel dajali v folikularni fazi, tj. pred ovulacijo.

V dveh študijah z vzporednima skupinama so preučevali učinkovitost kontracepcijskih sredstev pri manjših odmerkih levonorgestrela: v študiji, v katero je bilo vključenih 361 žensk, so opazili podobne stopnje nosečnosti, če so tablete levonorgestrela jemale osem ur po nezaščitenem spolnem odnosu, pri dveh formulacijah tablet levonorgestrela v odmerku 750 µg, ki nista bili biološko enakovredni. V drugi študiji so pri skupaj 4 631 ženskah preučevali kontracepcijsko učinkovitost odmerkov levonorgestrela do 400 µg, danih tri ure po nezaščitenem spolnem odnosu. Izpostavljenost levonorgestrelu v odmerku 400 µg je predstavljala največjo skupino z 2801 preučevano bolnico, 71 % > 6 mesecev in 48 % > 12 mesecev. V skupini, zdravljeni s 400 µg levonorgestrela, je bilo 75 nosečnosti, kar pomeni 3,52-odstotno stopnjo neuspeha in 1,69-odstotno stopnjo neuspeha metode. Trenutno odobreni odmerek 1 500 µg ni bil vključen v nobeno od navedenih študij učinkovitosti, tako da neposredna primerjava učinkovitosti ni mogoča. V obeh zgoraj omenjenih študijah učinkovitosti je bila zahtevana ali dovoljena ponovljena uporaba levonorgestrela med ciklusom; kontracepcijsko učinkovitost sta

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 idr. (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

preučevali, ko se je levonorgestrel uporabil v treh ali osmih urah po nezaščitenem spolnem odnosu in ne v skladu s trenutno shemo, tj. v 72 urah po nezaščitenem spolnem odnosu. To je pomembno, saj se kontracepcijska učinkovitost levonorgestrela kot nujnega hormonskega kontracepcijskega sredstva zmanjšuje s časom po nezaščitenem spolnem odnosu; od 95 % v 24 urah do 58 %, če se vzame med 48 in 72 urami po njem. Trenutno najmanjši učinkoviti odmerek levonorgestrela kot nujnega hormonskega kontracepcijskega sredstva ni znan.

Ob preučitvi drugih oblik kontracepcije, ki vsebuje levonorgestrel, se med sočasno uporabo encimskih induktorjev hkrati z zmanjšanimi ravni levonorgestrela v plazmi pojavi skladen vzorec zmanjšane kontracepcijskega nadzora, v smislu bodisi vmesne krvavitve oziroma ovulacije bodisi nosečnosti. Med uporabnicami efavirena je v 48-tedenski študiji z vsadki levonorgestrela prišlo do treh nenačrtovanih nosečnosti, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pa ima v svoji zbirki podatkov šest poročil iz obdobja trženja o odpovedi kontracepcije ob sočasnem jemanju šentjanževke, ki je prav tako encimski induktor.

Čeprav so med sočasno uporabo encimskih induktorjev in levonorgestrela kot nujnega hormonskega kontracepcijskega sredstva poročali o nekaj neželenih učinkih odpovedi kontracepcije, o nobenem pa pri efavirenu, je to verjetno povezano s precejšnjim nezadostnim poročanjem o neučinkovitosti na splošno, če upoštevamo pričakovane stopnje odpovedi kontracepcije in široko uporabo levonorgestrela kot nujnega hormonskega kontracepcijskega sredstva. Razlogi za nezadostno poročanje niso znani, vendar so morda posledica pričakovanja nižje učinkovitosti v primerjavi z drugimi kontracepcijskimi sredstvi.

Pri nenujnih oblikah kontracepcijskih sredstev, ki vsebujejo levonorgestrel, velja, da zmanjšana učinkovitost, ki je posledica znižanih ravni v plazmi, privede do povečanega tveganja za nosečnost. To je priznано tudi v kliničnih navodilih in informacijah o zdravilu za hormonska kontracepcijska sredstva, v katerih se svetuje uporaba dodatne ali druge kontracepcije.

Odbor CHMP se je strinjal, da se raven izpostavljenosti levonorgestrelu v plazmi med ženskami razlikuje, vendar podatki iz študij s kombiniranimi hormonskimi kontracepcijskimi sredstvi kažejo, da se ravni levonorgestrela v plazmi ob sočasni uporabi induktorjev jetrnih encimov, večinoma induktorjev encimov CYP 3A4, dosledno znižajo. Nedavna študija z nujnim kontracepcijskim sredstvom, ki vsebuje levonorgestrel¹, je pokazala, da sočasno dajanje efavirena zniža ravni levonorgestrela v plazmi (AUC) za približno 50 %. Najmanjši učinkoviti odmerek levonorgestrela kot nujnega hormonskega kontracepcijskega sredstva ni bil določen, vendar je pri uporabnicah encimskih induktorjev pomembno ohraniti meje učinkovitosti kontracepcije.

(iii) Možnosti obvladovanja – povečanje odmerka/nadomestno zdravljenje

Trenutno je v povzetku glavnih značilnosti zdravila Levonelle 1 500 µg in povezanih imen ter navodilu za njegovo uporabo naveden seznam encimskih induktorjev, ki lahko vplivajo na učinkovitost kontracepcije, vendar v njih ni informacij o obsegu učinka in nasvetov o ustreznem obvladovanju medsebojnega delovanja, razen tega, naj se ženska obrne na zdravnika. Specialistične klinike morda niso seznanjene s pomenom medsebojnega delovanja, ženske pa se zanašajo na nasvet kliničnega specialista. Zato je odbor CHMP priporočil, da je v povzetku glavnih značilnosti zdravila potreben jasn nasvet o obvladovanju tega medsebojnega delovanja za vse morebitne ponudnike nujne hormonske kontracepcije.

Povzetki glavnih značilnosti zdravila za običajna kontracepcijska sredstva, ki vsebujejo levonorgestrel, priporočajo uporabo dodatne ali druge kontracepcijske metode, odvisno od trajanja uporabe encimskega induktorja.

Velja, da bi morala ženska, ki uporablja encimski induktor, v idealnem primeru uporabljati metodo, na katero to medsebojno delovanje ne vpliva. Take ženske verjetno ne potrebujejo nujne hormonske

kontracepcije. To pa morda ni vedno realistično. Trenutno sta na voljo dve drugi obliki nujne kontracepcije, in sicer ulipristal acetat in maternični vložek z bakrom. V informacijah o zdravilu za ulipristal acetat je svetovano, da se je treba zaradi pospešene presnove izogibati sočasni uporabi encimskih induktorjev. Namestitev materničnega vložka z bakrom je strokoven poseg, in ta možnost morda ni na voljo, ni primerna ali ni sprejemljiva za vse ženske. Poleg tega se mora ženska najprej zavedati tveganj, povezanih z zdravili, ki medsebojno delujejo z levonorgestrelom. Zato je odbor CHMP zaključil, da obstaja potreba po pravočasnem in jasnem opozorilu o klinično pomembnem medsebojnem delovanju.

Del tega opozorila ženskam je prilagoditev odmerka, ki nadomesti znižane ravni levonorgestrela v plazmi ob uporabi efavirenza in drugih zdravil z encimskimi induktorji. Na podlagi razpoložljivih podatkov so predlagali uporabo dvojnega odmerka levonorgestrela kot nujnega hormonskega kontracepcijskega sredstva med zdravljenjem s katerim koli encimskim induktorjem, trenutno navedenim v povzetku glavnih značilnosti zdravila za to zdravilo, in še štiri tedne po prenehanju zdravljenja. Na tej podlagi se za uporabnice efavirenza in vseh drugih encimskih induktorjev priporoča dvojni odmerek levonorgestrela kot nujnega hormonskega kontracepcijskega sredstva. Maternični vložki z bakrom se lahko uporabljajo do pet dni po nezaščitenem spolnem odnosu, vendar to morda ni možnost, primerna za vse ženske, bodisi iz medicinskih razlogov (npr. po nedavnem iztisu ali predrtju, zaradi ponavljajočih se nožničnih okužb in povečanega tveganja za krvavitev, kar je pri bolnicah z okužbo z virusom HIV nezaželeno), zaradi težav z dostopom (pomanjkanje ustrezno usposobljenih zdravstvenih delavcev) ali zaradi osebne izbire (npr. pri ženskah, ki v času nezaščitenega spolnega odnosa niso v dolgotrajnem razmerju). Končno mora biti odločitev o ustreznosti materničnega vložka z bakrom pri določeni ženski klinična odločitev, ki upošteva njene dejanske okoliščine.

Odbor CHMP je preučil možnost, da dvojni odmerek morda ne zadošča za popolno nadomestitev učinkov močnih encimskih induktorjev. Čeprav ta možnost res obstaja, dvojni odmerek še vedno povzroči višje ravni levonorgestrela v plazmi kot pri trenutnem odmerjanju in tako zmanjša tveganje za odpoved kontracepcije. Zanimivo je, da so v nedavno objavljeni manjši farmakokinetični študiji⁴ pri debelih ženskah v primerjavi z ženskami z normalnim ITM ugotovili, da sta bila C_{max} in $AUC_{(0-2,5\text{ h})}$ skupnega levonorgestrela pri dvojnem odmerku levonorgestrela kot nujnega hormonskega kontracepcijskega sredstva (3 000 μg levonorgestrela) podvojena. Čeprav ta študija ni bila povezana z encimskimi induktorji, kaže, da se linearnost C_{max} ohranja do 3 mg levonorgestrela.

Nasprotno pa lahko dvojni odmerek nadomesti učinke manj močnih encimskih induktorjev. Vendar bi bila v tem primeru izpostavljenost levonorgestrelu manjša kot pri ženski, ki vzame dvojni odmerek (tj. 3 mg levonorgestrela), a hkrati ne uporablja encimskega induktorja. Neklinični podatki, prospektivna kohortna študija, v kateri so proučevali izide nosečnosti pri ženskah po odpovedi levonorgestrela kot nujnega hormonskega kontracepcijskega sredstva, in podatki iz poročil o prevelikem odmerjanju iz obdobja trženja kažejo, da preveliko odmerjanje (enkratno ali občasno) ne povzroča resnih neželenih učinkov, pojavili pa se niso nobeni dodatni pomisleki o varnosti. Pomisleki o varnosti, povezani s čezmernim nadomeščanjem manj močnih encimskih induktorjev, se torej prav tako zdijo manj verjetni.

Odbor CHMP se je torej strinjal, da je uporaba materničnega vložka z bakrom sicer lahko prednostna možnost za nujno kontracepcijo, ki se lahko uporablja z vsemi encimskimi induktorji, vendar priporočilo dvojnega odmerka levonorgestrela kot nujnega hormonskega kontracepcijskega sredstva pomeni pragmatično možnost obravnave, brez večjih znanih varnostnih težav, za zmanjševanje tveganja odpovedi kontracepcije pri ženskah, ki materničnega vložka z bakrom ne morejo ali ne želijo

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*, v tisku.

uporabljati. Predlagane spremembe besedila povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo ustrezno obravnavajo vse pomisleke.

(iv) Sporočanje zdravstvenim delavcem in bolnicam o dvojnem odmerjanju pri nujni hormonski kontracepciji

Odbor CHMP je izrazil pomisleke o možnosti za napake pri uporabi zdravila, povezane z izdajo zdravila brez recepta (tj. ciljne bolnice ne uporabljajo dvojnega odmerka, ker s tem niso seznanjene). Zdravstvene delavce in bolnice je treba izobraziti o pomislekih zaradi medsebojnega delovanja in povezanih priporočilih. Meni se, da za zdravstvene delavce ni potrebno posebno usposabljanje, treba je izdati le sporočilo za zdravstvenega delavca (DHPC), v katerem je treba opozoriti na spremembo glede predpisovanja. V zvezi s tem je odbor CHMP priporočil, naj pristojni nacionalni organi spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila in razloge za spremembo sporočijo po svojih običajnih komunikacijskih kanalih z zdravstvenimi delavci.

Poleg tega je odbor CHMP menil, da morajo biti navodila za prilagojeni odmerek pri uporabnicah encimskih induktorjev del navodila za uporabo in poudarjena tudi na oznaki na zunanji škatli zdravila, saj morajo biti informacije na voljo pred ali med nakupom zdravila, da lahko stranka kupi dovolj pakiranj. Glede tega je priporočil, da je treba za boljše posredovanje informacij učinek encimskih induktorjev vključiti neposredno po navodilih za običajno odmerjanje, na isti strani škatle.

Tako je odbor CHMP želel zagotoviti, da so navodila za odmerjanje na oznaki zunanje škatle in navodilu za uporabo čim jasnejša, s čimer se ohrani izdaja brez recepta brez povečanega tveganja za napake pri uporabi zdravila. Da bi ocenili učinkovitost in berljivost tega opozorila v informacijah o zdravilu, so opravili posvetovanje s skupinami bolnic in potrošnic ter ustreznimi zdravstvenimi delavci, odzive pa so prejeli iz vse EU. Pokazalo se je, da bi večina potencialnih uporabnic iz navedenih informacij pravilno ugotovila, kdaj je treba vzeti enojni odmerek in kdaj bi bilo treba zaradi sočasne ali nedavne uporabe zdravila z medsebojnim delovanjem vzeti dvojni odmerek, ali pa bi se posvetovala z zdravstvenim delavcem. Odgovori so pokazali tudi slabo poznavanje medsebojnega delovanja z levonorgestrelom kot nujnega hormonskega kontracepcijskega sredstva in tako izpostavili potrebo po proaktivnem nacionalnem sporočanju o izidu trenutnega pregleda. Zato je odbor CHMP razpravljal o ključnih elementih, ki jih je treba sporočiti zdravstvenim delavcem in bolnicam za lažje sporočanje na nacionalni ravni.

Ker znanstveni zaključki te ocene veljajo tudi za zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel v odmerku 750 µg in so indicirana pri nujni kontracepciji, morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom upoštevati to priporočilo in v skladu z njim upoštevati znanstvene zaključke.

Če so za nujno kontracepcijo indicirana tudi druga zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel 750 µg ali 1 500 µg in ki niso vključena v to oceno, vendar so trenutno odobrena v EU, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja v državah članicah, odbor CHMP priporoča, da zadevne države članice upoštevajo te znanstvene zaključke.

Odbor je v splošnem zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Levonelle v odmerku 1 500 µg in povezanih zdravil še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CHMP je obravnaval napotitev v skladu s členom 13(2) Uredbe št. 1234/2008;
- odbor CHMP je pregledal vse razpoložljive podatke iz kliničnih študij, objavljene literature, izkušenj iz obdobja trženja, vključno z odgovori, ki jih je predložil imetnik dovoljenj za promet

z zdravilom v podporo učinkovitosti in varnosti zdravila Levonelle 1 500 µg in povezanih imen v povezavi z medsebojnim delovanjem z efavirenzom; nadalje je razpravljal o podatkih v zvezi z drugimi induktorji jetrnih encimov, vključno z barbiturati in drugimi zdravili za zdravljenje epilepsije, zdravili za zdravljenje tuberkuloze, kot je rifampicin, in zdravili rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko;

- odbor CHMP je upošteval tudi pisna posvetovanja s potrošnicami, bolnicami in zdravstvenimi delavci, preden je priporočil dogovorjene spremembe informacij o zdravilu;
- odbor CHMP je zaključil, da morajo biti glede na razpoložljive podatke za zdravilo Levonelle 1 500 µg in povezana imena na voljo informacije o učinku efavirenza in drugih induktorjev jetrnih encimov, če se jemlje sočasno ali štiri tedne po prenehanju zdravljenja z vsemi encimskimi induktorji. Za obvladovanje učinka tega medsebojnega delovanja spremembe informacij o zdravilu vključujejo priporočilo o dvojnem odmerku zdravila Levonelle 1 500 µg in povezanih imen, kadar maternični vložek z bakrom ni primeren ali na voljo;

je odbor CHMP glede na zgoraj navedeno menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Levonelle 1 500 µg in povezanih imen še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Levonelle 1 500 µg in povezanimi imeni.