

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за етинилестрадиол / левоноргестрел, научните заключения са, както следва:

Наблюдавано е клинично значимо повишаване на чернодробните ензими в проучване фаза 1 при здрави доброволци и съгласно продуктовата информация на глекапревир/пибрентасвир (Maviret) употребата на етинилестрадиол е противопоказана. Освен това се отбелязва, че схемите на лечение, съдържащи етинилестрадиол, са били забранени във фаза 2 и 3 на клинични изпитвания с Maviret, поради опасенията от повишаване на ALT. Следователно не се очакват допълнителни клинични данни при тази комбинация и поради това не може да се изключи в реални условия потенциален повишен риск от клинично значими повишения на ALT или дори хепатотоксичност при пациентки, получаващи перорална контрацепция, базирана на етинилестрадиол. По тази причина, актуализацията на продуктовата информация се счита за обоснована.

Продуктовата информация трябва да се актуализира, като се включат всички антивирусни лекарствени продукти срещу вируса на хепатит С с противопоказание по отношение на съпътстващата употреба с етинилестрадиол.

От всички ППУ се изисква да актуализират точки 4.3, 4.4 и 4.5 от продуктовата информация, както и точки 2 и 4 от листовката за пациента.

Въз основа на четири проучвания, изследващи влиянието на екзогенния естроген и риска от развитие на ненаследствен ангиоедем, се стига до заключението, че естрогените могат да предизвикат или да изострят ангиоедем не само при жени с наследствен ангиоедем, но и при жени с придобит ангиоедем. Поради това, се счита за подходящо да се актуализира текстът относно ангиоедем. От всички ППУ се изисква да актуализират точки 4.4 и 4.8 от продуктовата информация и точки 2 и 4 от листовката за пациента.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за етинилестрадиол / левоноргестрел CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) етинилестрадиол / левоноргестрел, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол / левоноргестрел, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтрият текст е задръжан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.3

Трябва да се добави/ревидира противопоказание, както следва:

<име на продукта> е противопоказан за съпътстващо приложение с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир, дасабувир, **глеапревир/пибрентасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир** (вж. точки 4.4 и точка 4.5)

- Точка 4.4

Трябва да се добави/ревидира предупреждение, както следва:

Повишаване на ALT

По време на клинични изпитвания при пациенти, лекувани за инфекции с вируса на хепатит С (HCV) с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир със или без рибавирин, повишения на трансаминазата (ALT), повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ULN) настъпват значително по-често при жени, използващи лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК).

Повишаване на ALT е наблюдавано също и с HCV антивирусни лекарствени продукти, съдържащи глеапревир/пибрентасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точки 4.3 и 4.5).

Трябва да се добави/ревидира предупреждение, както следва:

Екзогенните естрогени могат да предизвикат или да изострят симптоми на наследствен или придобит ангиоедем.

- Точка 4.5

Текстът трябва да се добави/ревидира, както следва:

Фармакодинамични взаимодействия

Съпътстващото приложение с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир, дасабувир със или без рибавирин, **глеапревир/пибрентасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир** може да повиши риска от повишаване на ALT (вж. точки 4.3 и 4.4).

По тази причина, жените използващи <име на продукта>, трябва да преминат на алтернативен метод на контрацепция (напр. само с прогестерон или нехормонални методи) преди започване на лечение с ~~тази комбинация~~ **тези** лекарствени схеми. Прием на <име на продукта> може да се започне отново 2 седмици след завършване на лечението по **тези** лекарствени схеми. ~~тази комбинация~~

- Точка 4.8

Текстът трябва да се добави/ревизира, както следва:
Текст под списъка с нежеланите реакции в табличен вид:

Екзогенните естрогени могат да предизвикат или да изострят симптоми на наследствен или придобит ангиоедем.

Листовка

2. Какво трябва да знаете преди да използвате [име на продукта]

Не <приемайте> <използвайте> X<:>

Не използвайте <име на продукта>, ако имате хепатит С и приемате лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир, дасабувир, **глекапревир/пибрентасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир** (вижте също точка „Други лекарства и <име на продукта>“).

Кажете на Вашия лекар, ако някое от следните състояния се отнася за Вас.

Ако това състояние настъпи или се влоши, докато използвате [име на продукта], също трябва да кажете на Вашия лекар.

- **Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако изпитате симптоми на ангиоедем като подуване на лицето, езика и/или гърлото и/или затруднено преглъщане или копривна треска, които е възможно да са придружени от затруднено дишане. .**
Продукти, съдържащи естрогени, могат да причинят или влошат симптомите на наследствен или придобит ангиоедем.

Други лекарства и [име на продукта]

<Трябва да кажете на Вашия <лекар> <или> <фармацевт>, ако <приемате> <използвате>, наскоро сте <приемали> <използвали> или е възможно да <приемате> <използвате> други лекарства.>

Не използвайте <име на продукта>, ако имате хепатит С и приемате лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир, дасабувир, **глекапревир/пибрентасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир**, тъй като това **тези продукти** може да причинят повишаване на резултатите от кръвни тестове за чернодробната функция (повишаване на чернодробния ензим ALT).

Вашият лекар ще предпише друг тип контрацептив преди започване на лечението с тези лекарствени продукти.

Прием на <име на продукта> може да се започне отново 2 седмици след завършване на това лечение. Вижте точка „Не използвайте <име на продукта>“.

4. Възможни нежелани реакции

Сериозни нежелани реакции

Незабавно се свържете с лекар, ако изпитате някои от следните симптоми на ангиоедем: подуване на лицето, езика и/или гърлото и/или затруднено преглъщане или копривна треска, които е възможно да са придружени от затруднено дишане (вижте също точка „Предупреждения и предпазни мерки“).

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	декември 2019 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	26 януари 2020 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	26 март 2020 г.