

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for ethinylestradiol / levonorgestrel er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Klinisk relevante forhøjede leverenzymmer er blevet observeret i et fase 1 studie med raske frivillige, og brugen af ethinylestradiol er kontraindiceret ifølge produktinformationen for glecaprevir/pibrentasvir (Maviret). Bemærk ydermere, at regimer med ethinylestradiol ikke var tilladt i de kliniske fase 2 og 3 studier med Maviret grundet bekymringer om forhøjet ALAT. Der forventes derfor ikke yderligere kliniske data med denne kombination, og en potentiel øget risiko for klinisk signifikant forhøjet ALAT eller sågar hepatotoksicitet hos kvindelige patienter, der får ethinylestradiol-baserede orale kontrceptiva, kan derfor ikke udelukkes under virkelige forhold. En opdatering af produktinformationen anses derfor som nødvendig.

Produktinformationen bør opdateres til at inkludere en kontraindikation for samtidig anvendelse af antivirale midler mod hepatitis C virus og ethinylestradiol.

Alle indehavere af markedsføringstilladelse anmodes om at opdatere deres produktresumé punkt 4.3, 4.4 og 4.5, samt punkt 2 og 4 i indlægssedlen.

Baseret på fire studier, der undersøgte effekten af eksogent østrogen og risikoen for at udvikle ikke-hereditært angioødem, kan det konkluderes, at østrogener kan inducere eller forværre angioødem ikke kun hos kvinder med hereditært angioødem, men også hos kvinder med erhvervet angioødem. Det anses derfor som hensigtsmæssigt at opdatere ordlyden omkring angioødem. Alle indehavere af markedsføringstilladelse anmodes om at opdatere deres produktresumé punkt 4.4 og 4.8 samt punkt 2 og 4 i indlægssedlen.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for ethinylestradiol / levonorgestrel er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder ethinylestradiol / levonorgestrel forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattes af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende ethinylestradiol / levonorgestrel allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Punkt 4.3

En kontraindikation bør indsættes/ændres:

<handelsnavn> er kontraindiceret ved samtidig brug af lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ~~og~~ dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (se pkt. 4.4 og 4.5).

- Punkt 4.4

En advarsel bør indsættes/ændres:

Forhøjet ALAT

I kliniske studier med patienter, der var behandlet for hepatitis C-virusinfektioner (HCV) med lægemidler indeholdende ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uden ribavirin, forekom forhøjet transaminase (ALAT), som var over 5 gange den øvre normalgrænse, signifikant hyppigere hos kvinder, der brugte lægemidler indeholdende ethinylestradiol, så som hormonelle kontrceptiva af kombinationstypen. **Forhøjet ALAT er også blevet observeret med antivirale lægemidler til behandling af HCV, som indeholder glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (se pkt. 4.3 og 4.5).

En advarsel bør indsættes/ændres:

Eksogene østrogen kan inducere eller forværre symptomer på arvet og erhvervet angioødem.

- Punkt 4.5

Teksten bør tilføjes/ændres:

Farmakodynamiske interaktioner

Samtidig brug af lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ~~og~~ dasabuvir med eller uden ribavirin, **glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir**, kan øge risikoen for forhøjet ALAT (se pkt. 4.3 og 4.4).

Derfor skal brugere af <handelsnavn> skifte til en alternativ præventionsmetode (f.eks. kontrceptiva, der kun indeholder gestagen, eller ikke-hormonelle metoder), inden de begynder med ~~denne disse~~ **disse** lægemiddelkombination**regimer**. Brugen af <handelsnavn> kan genoptages 2 uger efter afslutning af ~~denne disse~~ **disse** lægemiddelkombination**regimer**.

- Punkt 4.8

Teksten bør tilføjes/ændres:

Tekst under tabellen med bivirkninger:

Eksogene østrogen kan inducere eller forværre symptomer på arveligt og erhvervet angioødem.

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage [handelsnavn]

<Tag> <Brug> ikke X<:>

Du må ikke bruge <handelsnavn>, hvis du har hepatitis C og tager medicin, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, øg-dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (se også punktet ”Brug af anden medicin sammen med <handelsnavn>”).

Fortæl det til din læge, hvis du har eller får en af følgende tilstande.

Du skal også fortælle det til din læge, hvis en af følgende tilstande udvikles eller forværres, mens du bruger [handelsnavn].

- **Du skal kontakte din læge øjeblikkeligt, hvis du oplever symptomer på angioødem som f.eks. hævelser i ansigt, tunge og/eller svælg og/eller synkebesvær eller nældefeber muligvis med vejrtrækningsbesvær. Produkter indeholdende østrogen kan fremkalde eller forværre symptomerne på arveligt og erhvervet angioødem.**

Brug af anden medicin sammen med [handelsnavn]

<Fortæl <altid> <det altid til> <lægen> <eller> <apotekspersonalet>, hvis <De> <du> <tager> <bruger> anden medicin eller har gjort det for nylig.>

Du må ikke bruge <handelsnavn> hvis du har hepatitis C og tager medicin, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, øg-dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir**, da dette **disse produkter** kan forårsage stigninger i resultaterne af leverfunktionstest (forhøjede ALAT leverenzymmer).

Din læge vil udskrive en anden type prævention, inden du starter på behandlingen med disse lægemidler. <handelsnavn> kan bruges igen ca. 2 uger efter afslutning af denne behandling. Se punktet ”Brug ikke <handelsnavn>”.

4. Bivirkninger

Alvorlige bivirkninger

Kontakt en læge øjeblikkeligt, hvis du oplever nogen af følgende symptomer på angioødem: hævelse i ansigt, tunge og/eller svælg og/eller synkebesvær eller nældefeber muligvis med vejrtrækningsbesvær (se også punktet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde december 2019
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	26. januar 2020
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	26. marts 2020