

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την αιθυλοιστραδιόλη / λεβονοργεστρέλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Σε μια μελέτη φάσης 1 με υγιείς εθελοντές έχουν παρατηρηθεί κλινικά σχετικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων και η χρήση της αιθυλοιστραδιόλης αντενδείκνυται σύμφωνα με τις πληροφορίες για το προϊόν glesaprevir / ribrentasvir (Maviret).

Σημειώνεται επίσης ότι τα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν αιθυλοιστραδιόλη ήταν απαγορευμένα φάρμακα στις κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3 του Maviret, λόγω των ανησυχιών των αυξήσεων της ALT.

Συνεπώς, δεν αναμένονται άλλα κλινικά δεδομένα με αυτόν τον συνδυασμό και ο πιθανός αυξημένος κίνδυνος κλινικά σημαντικών αυξήσεων της ALT ή ακόμη η ηπατοτοξικότητα σε γυναίκες ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντισύλληψη με βάση την αιθυλοιστραδιόλη δεν μπορεί να αποκλειστεί στην πραγματική ζωή.

Ως εκ τούτου, αιτιολογείται η αναθεώρηση των πληροφοριών για το προϊόν.

Οι πληροφορίες για το προϊόν πρέπει να ενημερώνονται ώστε να συμπεριλαμβάνουν όλα τα αντιικά φάρμακα του ιού της ηπατίτιδας C με αντενδείξεις σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση της αιθυλοιστραδιόλης.

Όλοι οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας καλούνται να ενημερώσουν τις ενότητες στις πληροφορίες του προϊόντος 4.3, 4.4 και 4.5, καθώς και το φύλλο οδηγιών χρήσης 2 και 4

Με βάση τέσσερις μελέτες που διερευνούν την επίδραση του εξωγενούς οιστρογόνου και τον κίνδυνο εμφάνισης μη κληρονομικού αγγειοιδήματος, συμπεραίνεται ότι τα οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν το αγγειοίδημα όχι μόνο σε γυναίκες με κληρονομικό αγγειοίδημα αλλά και σε γυναίκες με επίκτητο αγγειοίδημα.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αιθυλοιστραδιόλη / λεβονοργεστρέλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) αιθυλοιστραδιόλη / λεβονοργεστρέλη, παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αιθυλοιστραδιόλη / λεβονοργεστρέλη 1, και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

<Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)>

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.3

Θα πρέπει να γίνει προσθήκη / αναδιατύπωση μιας αντένδειξης ως ακολούθως:

<ονομασία προϊόντος> αντενδείκνυται σε ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα που περιέχουν ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ~~και~~ dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir και sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να γίνει προσθήκη / αναδιατύπωση μιας προειδοποίησης ως ακολούθως:

Αυξήσεις της ALT

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για λοιμώξεις από ιούς ηπατίτιδας C (HCV) με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ombitasvir/paritaprevir/ritonavir και dasabuvir με ή χωρίς ribavirin, οι αυξήσεις των τρανσαμινασών (ALT) ήταν υψηλότερες από το 5πλάσιο του ανώτερου ορίου φυσιολογικού (ULN) και παρατηρήθηκαν σημαντικά συχνότερες στις γυναίκες που χρησιμοποίησαν φάρμακα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη, όπως συνδυασμένα ορμονικά αντισυλληπτικά (CHCs). **Επίσης έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις της ALT με HCV αντιϊκά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν glecaprevir / pibrentasvir και sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir** (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5)

Θα πρέπει να γίνει προσθήκη / αναδιατύπωση μιας προειδοποίησης ως ακολούθως:

Τα εξωγενή οιστρογόνα μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τα συμπτώματα κληρονομικού και επίκτητου αγγειοιδήματος.

- Παράγραφος 4.5

Θα πρέπει να γίνει προσθήκη / αναδιατύπωση του κειμένου ως ακολούθως:

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Η ταυτόχρονη χρήση με ~~τα~~ φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα που περιέχουν ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir με ή χωρίς ribavirin, **glecaprevir/pibrentasvir και sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir**, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αύξησης της ALT (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Συνεπώς, οι χρήστες <ονομασία προϊόντος> θα πρέπει να μεταβούν σε μια εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. μόνο αντισυλληπτικές μέθοδοι προγεσταγόνου ή μη ορμονικές μέθοδοι) πριν από την έναρξη με ~~αυτό το συνδυασμό~~ **αυτά** τα θεραπευτικά σχήματα. Το <ονομασία προϊόντος> μπορεί να ξαναρχίσει 2 εβδομάδες κατόπιν της ολοκλήρωσης της θεραπείας με **αυτά** τα θεραπευτικά σχήματα.

- Παράγραφος 4.8

Θα πρέπει να γίνει προσθήκη / αναδιατύπωση του κειμένου ως ακολούθως:

Το κείμενο κάτω από τον πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών:

Τα εξωγενή οιστρογόνα μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τα συμπτώματα κληρονομικού και επίκτητου αγγειοιδήματος.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

2. Τί πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [ονομασία προϊόντος]

Μην <πάρτε> <χρησιμοποιήσετε> το X<:>

Μην πάρετε το <ονομασία προϊόντος> εάν έχετε ηπατίτιδα C και λαμβάνετε φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα που περιέχουν ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir και sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (βλ.επίσης παράγραφο Άλλα φάρμακα και <ονομασία προϊόντος>),

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν κάποιο από τα παρακάτω συμβάντα ισχύει για εσάς.

Εάν το συμβάν αναπτυχθεί ή επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της χρήσης [ονομασία προϊόντος], επίσης ενημερώστε το γιατρό σας.

- **Εάν παρουσιάσετε συμπτώματα αγγειοιδήματος όπως πρησμένο πρόσωπο, γλώσσα ή / και λαιμό και / ή δυσκολία στην κατάποση ή εξάνθημα με δυσκολία στην αναπνοή, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό. Τα προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τα συμπτώματα κληρονομικού και επίκτητου αγγειοιδήματος.**

Άλλα φάρμακα και [ονομασία προϊόντος]

Ενημερώστε <τον γιατρό> <ή> <τον φαρμακοποιό> σας εάν <παίρνετε> <χρησιμοποιείτε>, έχετε πρόσφατα <πάρει> <χρησιμοποιήσει> ή μπορεί να <πάρτε> <χρησιμοποιήσετε> άλλα φάρμακα.

Μην χρησιμοποιήσετε το <ονομασία προϊόντος> εάν έχετε Ηπατίτιδα C και λαμβάνετε ~~τα~~ φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα που περιέχουν ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir και sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir**, καθώς και ~~αυτά τα προϊόντα~~ μπορεί να προκαλέσουν αυξήσεις στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση του ηπατικού ενζύμου ALT).

Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει κάποιο άλλο τύπο αντισύλληψης πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με αυτά τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα.

Το <ονομασία προϊόντος> μπορεί να ξαναρχίσει περίπου 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση αυτής της θεραπείας. Βλ. παράγραφο 'Μην πάρετε <ονομασία προϊόντος>.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως μόλις παρουσιάσετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα όπως αγγειοίδημα: πρησμένο πρόσωπο, γλώσσα ή / και λαιμό και / ή δυσκολία στην κατάποση ή εξάνθημα με δυσκολία στην αναπνοή (βλ. επίσης 'Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις).

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Δεκέμβριος 2019
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	26 Ιανουαρίου 2020
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	26 Μαρτίου 2020