

**Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt kloorimadinonin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon saatavilla olevat maksaentsyymiarvojen suurenemisen riskiä koskevat tiedot kliinisistä tutkimuksista, PRAC katsoo, että sofobuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän ja etinyyliestradiolin samanaikaisen käytön ja maksaentsyymiarvojen suurenemisen välillä on vähintään kohtuullisen mahdollinen syy-yhteys. PRAC:n johtopäätös on, että kloorimadinonin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Kloorimadinonin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että kloorimadinonin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden hyötyhaittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin kloorimadinonin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset** (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

### Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.3

Tekstiin on lisättävä seuraava(t) vasta-aihe(et):

Ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria, ~~tai~~ glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää **tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää** sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö 0,02 mg etinyyliestradiolia ja 2 mg kloorimadinonia sisältävien kalvopäällysteisten tablettien kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.4 ja kohta 4.5).

- Kohta 4.4

ALAT-arvon kohoaminen

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä ja dasabuviirilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvon (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkitsevästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla ALAT-arvojen kohoamista havaittiin etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta (kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta) käyttävillä naisilla (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

- Kohta 4.5

Tekstiin on lisättävä seuraava vasta-aihe:

**Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä ja dasabuviirilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvon (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkitsevästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää käyttävillä potilailla ALAT-arvojen kohoamista havaittiin etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta (kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta) käyttävillä naisilla (ks. kohta 4.3).**

Samanaikainen käyttö ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa ribaviriinin kanssa tai ilman tai glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää ~~tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää~~ sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa ALAT-arvon kohoamisen riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tästä syystä 0,02 mg etinyyliestradiolia ja 2 mg kloorimadinonia sisältäviä kalvopäällysteisiä tabletteja käytävien on vaihdettava toiseen ehkäisy menetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisy menetelmään) ennen kyseisten yhdistelmähoid~~tojen~~**tojen** aloittamista. 0,02 mg etinyyliestradiolia ja 2 mg kloorimadinonia sisältävien kalvopäällysteisten tablettien käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua tämän ~~tämän~~**näiden** yhdistelmähoid~~tojen~~**tojen** päättymisestä.

## Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät [kauppanimi]-valmistetta

Älä <ota> <käytä> X:ää

Älä käytä <kauppanimi>-valmistetta, jos sinulla on hepatiitti C ja käytät ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää **tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin** yhdistelmää sisältäviä lääkevalmisteita (ks. myös kohta Muut lääkevalmisteet ja <kauppanimi>).

Muut lääkevalmisteet ja [kauppanimi]

<Kerro <lääkärille> <tai> <apteekkihenkilökunnalle>, jos parhaillaan <ostat> <käytät>, olet äskettäin <ottanut> <käyttänyt> tai saatat <ottaa> <käyttää> muita lääkkeitä.>

Älä käytä <kauppanimi>-valmistetta, jos sinulla on hepatiitti C ja käytät lääkevalmisteita, jotka sisältävät ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ja dasabuviiria, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai **sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää**, koska ~~se~~ nämä valmisteet voivat aiheuttaa maksan toimintakoearvojen kohoamista verikokeissa (kohonnut ALAT-maksaentsyymiarvo).

Lääkäri määrää erityyppisen ehkäisyvalmisteen ennen näiden lääkevalmisteiden käytön aloittamista.

<Kauppanimi>-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen noin kaksi viikkoa tämän hoidon päättymisen jälkeen. Ks. kohta "Älä käytä <kauppanimi>-valmistetta".

**Liite III**

**Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	Heinäkuu 2022, CMDh:n kokous
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	05.09.2022
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	03.11.2022