

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 levonorgestrel/ethinylestradiol, ethinylestradiol (kombinationspakning), blev der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data for risikoen for erhvervet angioødem forbundet med anvendelse af COC fra litteraturen, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, anser Lead Member State et kausalt forhold mellem levonorgestrel/ethinylestradiol, ethinylestradiol (kombinationspakning) og erhvervet angioødem for i det mindste at være en rimelig mulighed. Lead Member State konkluderede, i overensstemmelse med PRAC-anbefalingen for ethinylestradiol/levonorgestrel (PSUSA/00001309/201904), at produktinformationerne for præparater, der indeholder levonorgestrel/ethinylestradiol, ethinylestradiol (kombinationspakning) bør ændres som angivet nedenfor.

I lyset af tilgængelige data om risikoen for samtidig anvendelse af ethinylestradiol og HCV-antiviral **glecaprevir/pibrentasvir** fra klinisk(e) studie(r), og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, anser Lead Member State et kausalt forhold mellem samtidig anvendelse af ethinylestradiol og HCV-antiviral **glecaprevir/pibrentasvir** og transaminsaseforhøjelser for i det mindste at være en rimelig mulighed. Lead Member State konkluderede, i overensstemmelse med PRAC-anbefalingen for ethinylestradiol/levonorgestrel (PSUSA/00001309/201904), at produktinformationerne for præparater, der indeholder levonorgestrel/ethinylestradiol, ethinylestradiol (kombinationspakning) bør ændres som angivet nedenfor.

Opdatering af pkt. 4.4 og 4.8 i produktresuméet for at tilføje en advarsel om angioødem. Indlægssedlen opdateres tilsvarende.

Opdatering af pkt. 4.3, 4.4 og 4.5 i produktresuméet for at tilføje/revidere en kontraindikation angående direkte virkende antivirale midler. Indlægssedlen opdateres tilsvarende.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

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

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende levonorgestrel/ethinylestradiol, ethinylestradiol (kombinationspakning) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne 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 østrogener kan inducere eller forværre symptomer på hereditært 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 påbegynder behandling med ~~denne disse~~ **disse lægemiddelkombinationer/ regimer**. Brugen af <handelsnavn:> kan genoptages 2 uger efter afslutning af behandling med ~~denne disse~~ **disse lægemiddelkombinationer/ regimer**.

- Punkt 4.8

Teksten bør tilføjes/ændres:

Tekst under tabellen med bivirkninger:

Eksogene østrogener kan inducere eller forværre symptomer på arveligt eller erhvervet angioødem.

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder med 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, 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 østrogener 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, for nylig har <taget> <brugt> anden medicin eller planlægger at <tage> <bruge> anden medicin.>

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

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 september 2020
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	01/11/2020
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	31/12/2020