

## **Liite I**

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

## Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää ja etinyyliestradiolia (yhdistelmäpakkaus) koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden (COC) käyttöön liittyvän hankinnaisen angioedeeman riskistä saatavilla olevat kirjalliset tiedot ja mahdollisen toimintamekanismin huomioiden johtava jäsenvaltio pitää levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin yhdistelmän ja etinyyliestradiolin (yhdistelmäpakkaus) ja hankinnaisen angioedeeman kausaalista suhdetta vähintään kohtuullisen mahdollisena. Johtava jäsenvaltio päätyi siihen, että lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin yhdistelmästä antaman suosituksen (PSUSA/00001309/201904) mukaisesti levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää ja etinyyliestradiolia (yhdistelmäpakkaus) sisältävien tuotteiden valmisteyhteenvetoa on muokattava alla olevan mukaisesti.

Etinyyliestradiolin ja HCV-viruslääkkeen **glekapreviirin ja pibrentasviirin** yhdistelmän samanaikaisen käytön riskeistä kliinisissä tutkimuksissa saatujen tietojen perusteella ja mahdollisen toimintamekanismin huomioiden johtava jäsenvaltio pitää etinyyliestradiolin ja HCV-viruslääkkeen **glekapreviirin ja pibrentasviirin** yhdistelmän samanaikaisen käytön ja transaminaasiarvojen nousun kausaalista suhdetta vähintään kohtuullisen mahdollisena. Johtava jäsenvaltio päätyi siihen, että lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin yhdistelmästä antaman suosituksen (PSUSA/00001309/201904) mukaisesti levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää ja etinyyliestradiolia (yhdistelmäpakkaus) sisältävien tuotteiden valmisteyhteenvetoa on muokattava alla olevan mukaisesti.

Päivitetään valmisteyhteenvetoon kohtia 4.4 ja 4.8 lisäämällä varoitus angioedeemasta. Pakkausselostetta on päivitettävä vastaavasti.

Päivitetään valmisteyhteenvetoon kohtia 4.3, 4.4 ja 4.5 lisäämällä/päivittämällä vasta-aihe suoraan vaikuttavista viruslääkkeistä. Pakkausselostetta on päivitettävä vastaavasti.

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

## Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää ja etinyyliestradiolia (yhdistelmäpakkaus) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää ja etinyyliestradiolia (yhdistelmäpakkaus) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisten turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää ja etinyyliestradiolia (yhdistelmäpakkaus) sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa 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

Vasta-aihe tulee lisätä/päivittää seuraavasti:

Ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää, ~~sekä~~ dasabuviiria, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää sekä sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö <(Kauppa)nimi> kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

- Kohta 4.4

Varoitus tulee lisätä/päivittää seuraavasti:

ALAT-arvojen kohoaminen

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat hepatiitti C -virusinfektion hoitoon ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää sisältävää lääkevalmistetta sekä dasabuviiria yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvot (ALAT) kohosivat yli 5-kertaisiksi normaaliarvoihin (upper limit of normal, ULN) nähden merkittävästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä valmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita). ALAT-arvojen kohoamista havaittiin myös glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää sekä sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältävillä hepatiitti C -viruslääkkeillä; (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Varoitus tulee lisätä/päivittää seuraavasti:

Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

- Kohta 4.5

Teksti tulee lisätä/päivittää seuraavasti:

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikaiseen käyttöön ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmää, ~~sekä~~ dasabuviiria ~~sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, joko~~ yhdistettynä ribaviriinin kanssa tai ilman, glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmää tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden kanssa liittyy suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)

Tämän vuoksi <(Kauppa)nimi> käyttäjien pitää vaihtaa toisen ehkäisymenetelmän käyttöön (pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai ei-hormonaaliset menetelmät) ennen hoidon aloitusta näillä lääke~~yhdistelmillä~~hoidoilla. <(Kauppa)nimi> käyttö voidaan aloittaa uudestaan 2 viikkoa ~~tämän näiden~~ näiden hoidon hoitojen päättymisen jälkeen.

- Kohta 4.8

Teksti tulee lisätä/päivittää seuraavasti:

Teksti haittavaikutustaulukon alapuolella:

**Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.**

**Pakkausseloste**

**2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät <(Kauppa)nimi>**

Älä <ota> <käytä> X:ää

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

**Kerro lääkärille, jos jokin seuraavista tiloista koskee sinua**

Kerro lääkärille, jos jokin näistä tiloista ilmaantuu tai pahenee, kun käytät <(Kauppa)nimi>:

**• Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu angioedeeman oireita, kuten kasvojen, kielen ja/tai nielun turvotusta ja/tai nielemisvaikeuksia tai nokkosihottumaa, johon voi liittyä hengitysvaikeuksia. Estrogeeneja sisältävät valmisteet saattavat aiheuttaa tai pahentaa perinnöllisen tai hankinnaisen angioedeeman oireita.**

**Muut lääkevalmisteet ja <(Kauppa)nimi>**

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

Älä käytä <(Kauppa)nimi>, 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** ~~voi~~ aiheuttaa maksan toimintakokeiden arvojen kohoamista verikokeissa (kohonnut ALAT maksaentsyymiarvo).

Lääkäri määrää toisenlaisen ehkäisymenetelmän sinulle ennen kuin hoito näillä lääkevalmisteilla aloitetaan.

<(Kauppa)nimi> käyttö voidaan aloittaa uudelleen noin kaksi viikkoa tämän hoidon päättymisen jälkeen. Katso kohta ”Älä käytä <(Kauppa)nimi>”.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

##### **Vakavat haittavaikutukset**

**Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu mikä tahansa seuraavista angioedeeman oireista: kasvojen, kielen ja/tai nielun turvotusta ja/tai nielemisvaikeuksia tai nokkosihottumaa, johon voi liittyä hengitysvaikeuksia (ks. myös kohta ”Varoitukset ja varotoimet”).**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous syyskuu 2020
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	01.11.2020
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	31.12.2020