

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet etünnülöstradiooli/levonorgestreeli perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Tervete vabatahtlikega läbi viidud I faasi uuringus on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse kliiniliselt olulist tõusu ja vastavalt glekapreviiri/pibrentasviiri (Maviret) ravimiteabele on etünnülöstradiooli kasutamine vastunäidustatud. Lisaks oli Maviret'i II ja III faasi kliinilistes uuringutes keelatud etünnülöstradiooli sisaldavate raviskeemide kasutamine ALAT-i taseme võimaliku tõusu tõttu. Sellise ravimikombinatsiooni kasutamise kohta ei ole täiendavaid kliinilisi andmeid oodata ning etünnülöstradioolil põhinevat suukaudset rasestumisvastast vahendit kasutavatel naistel ei saa välistada kliiniliselt olulise ALAT-i taseme tõusu või isegi hepatotoksilisuse tekkeriski. Ülaltoodut arvestades peetakse ravimiteabe muutmist õigustatuks.

Ravimiteavet tuleb ajakohastada, et see sisaldaks kõigi C-hepatiidi viirusevastaste ravimite ja etünnülöstradiooli samaaegse kasutamise vastunäidustust.

Kõik müügiloa hoidjad peavad täiendama oma ravimi omaduste kokkuvõtet (lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5) ja pakendi infolehte (lõigud 2 ja 4).

Nelja uuringu (hinnati eksogeense östrogeeni mõju mittepäriliku angioödeemi tekkeriskile) andmete põhjal järeldub, et östrogeenid võivad angioödeemi esile kutsuda või seda süvendada mitte ainult päriliku angioödeemiga, vaid ka omandatud angioödeemiga naistel. Seetõttu peetakse vajalikuks muuta angioödeemi hoiatuse sõnastust - kõik müügiloa hoidjad peavad täiendama oma ravimi omaduste kokkuvõtet (lõigud 4.4 ja 4.8) ja pakendi infolehte (lõigud 2 ja 4).

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügilubade tingimuste muutmise alused**

Etünnülöstradiooli/levonorgestreeli kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et etünnülöstradiooli/levonorgestreeli sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilube tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele etünnülöstradiooli/levonorgestreeli sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse** (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

#### Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.3

Vastunäidustus tuleb lisada/muuta järgmiselt:

<Ravimi nimetus> on vastunäidustatud kasutamiseks koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri, ja dasabuviiri, **glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri** sisaldavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

- Lõik 4.4

Hoiatus tuleb lisada/muuta järgmiselt:

#### ALAT-i taseme tõus

Kliinilistes uuringutes täheldati ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega (koos ribaviriiniga või ilma) C-hepatiidi viirusinfektsioonide ravi saavatel patsientidel enam kui 5-kordselt normi ülemist piiri (upper limit of normal, ULN) ületavat transaminaaside (ALAT) sisaldust märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradiooli sisaldavaid ravimeid, nagu kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK-d). **ALAT-i taseme tõusu on täheldatud ka glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri sisaldavate C-hepatiidi viirusinfektsiooni ravimite kasutamisel** (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Hoiatus tuleb lisada/muuta järgmiselt:

#### **Eksogeensed östrogeenid võivad esile kutsuda või süvendada päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomeid.**

- Lõik 4.5

Tekst tuleb lisada/muuta järgmiselt:

#### Farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegne kasutamine koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri, dasabuviiri (koos ribaviriiniga või ilma), **glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri** sisaldavate ravimitega võib suurendada ALAT-i taseme tõusu riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Seetõttu peavad <ravimi nimetus> kasutajad enne ~~sellise kombinatsiooni~~ **nende** ravimite kasutamise alustamist minema üle mõnele teisele rasestumisvastasele meetodile (nt ainult progestageeni sisaldav kontratseptiiv või mittehormonaalne meetod). <Ravimi nimetus> võtmist võib taas alustada, kui **nende** ravimite ~~sellise ravimikombinatsiooni~~ kasutamisest on möödunud kaks nädalat.

- Lõik 4.8

Tekst tuleb lisada/muuta järgmiselt:

Kõrvaltoimete tabeli all olev tekst:

#### **Eksogeensed östrogeenid võivad esile kutsuda või süvendada päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomeid.**

## Pakendi infoleht

### 2. Mida on vaja teada enne [ravimi nimetus] kasutamist

**X-i ei tohi <võtta> <kasutada><:>**

Ärge kasutage <ravimi nimetus>, kui teil on C-hepatiit ja te võtate ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri, dasabuviiri, glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri sisaldavaid ravimeid (vt ka lõik „Muud ravimid ja <ravimi nimetus>“).

**Rääkige oma arstile, kui teil esineb mis tahes allpool loetletud seisunditest.**

Kui seisund tekib või süveneb <ravimi nimetus> kasutamise ajal, peate sellest rääkima ka oma arstile.

- **Kui teil tekivad angioödeemi sümptomid, nagu näo-, keele- ja/või kõriturse ja/või neelamisraskused või nõgestõbi (võib esineda koos hingamisraskustega), pöörduge viivitamatult arsti poole. Östrogeene sisaldavad preparaadid võivad esile kutsuda või süvendada päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomeid.**

**Muud ravimid ja <ravimi nimetus>**

**<Teatage oma <arstile> <või> <apteekrile>, kui te <võtate> <kasutate> või olete hiljuti <kasutanud> <võtnud> või kavatsete <kasutada> <võtta> mis tahes muid ravimeid.>**

Ärge kasutage <ravimi nimetus>, kui teil on C-hepatiit ja te võtate ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri, dasabuviiri, glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri sisaldavaid ravimeid, kuna see need ravimid võivad põhjustada vereanalüüsis maksafunktsiooni näitajate tõusu (maksaensüüm ALAT-i sisalduse tõus).

Enne selliste ravimite määramist kirjutab arst teile välja teist tüüpi rasestumisvastase vahendi. <Ravimi nimetus> kasutamist võib taas alustada kahe nädala möödumisel ravi lõpetamisest (vt lõik „<Ravimi nimetus> ei tohi kasutada“).

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

**Tõsised kõrvaltoimed**

**Pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teil tekib mis tahes järgmistest angioödeemi sümptomitest: näo-, keele- ja/või kõriturse ja/või neelamisraskused või nõgestõbi (võib esineda koos hingamisraskustega) (vt ka lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).**

### **III lisa**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**

## Seisukoha rakendamise ajakava

|                                                                                                                      |                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine: | Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma 2019. a detsembrikuu koosolek. |
| Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:                                            | 26. jaanuar 2020                                                                                                            |
| Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):                                   | 26. märts 2020                                                                                                              |