

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

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

Maksaentsyymiarvojen on todettu nousseen kliinisesti merkittävästi terveille vapaaehtoisille tehdyssä vaiheen 1 tutkimuksessa, ja glekapreviirin/pibrentasviirin (Maviret) valmistetietojen mukaan etinyyliestradiolin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Etinyyliestradiolia sisältävät hoidot eivät myöskään olleet sallittuja Maviret-valmisteella tehdyissä kliinisissä vaiheen 2 ja 3 tutkimuksissa ALAT-arvon suurenemisriskin vuoksi. Näiden valmisteiden yhteiskäytöstä ei siis ole odotettavissa kliinisiä lisätietoja, eikä ALAT-arvon kliinisesti merkitsevän suurenemisen tai jopa hepatotoksisuuden tavallista suurempaa riskiä voida sulkea pois, jos nainen käyttää etinyyliestradiolia sisältäviä ehkäisytabletteja. Tämän vuoksi valmistetietojen päivitys on aiheellista.

Valmistetietoihin on sisällytettävä kaikki C-hepatiitin hoitoon käytettävät viruslääkkeet, joiden vasta-aiheena on etinyyliestradiolin samanaikainen käyttö.

Kaikkia myyntiluvan haltijoita pyydetään päivittämään valmisteyhteenvedon kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5 sekä pakkausselosteen kohdat 2 ja 4.

Eksogeenisen estrogeenin vaikutusta ja muun kuin perinnöllisen angioedeeman kehittymisriskiä tarkastelleiden neljän tutkimuksen perusteella estrogeenit saattavat aiheuttaa tai pahentaa angioedeemaa niin perinnöllistä kuin hankinnaista angioedeemaa sairastavilla naisilla. Tämän vuoksi on asianmukaista päivittää angioedeemaa koskevat sanamuodot. Kaikkia myyntiluvan haltijoita pyydetään päivittämään valmisteyhteenvedon kohdat 4.4 ja 4.8 sekä pakkausselosteen kohdat 2 ja 4. Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin yhdistelmää koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino 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 etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin 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

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 ehkäisy menetelmän käyttöön (pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai ei-hormonaaliset menetelmät) ennen hoidon aloitusta näillä lääkeyhdistelmillä hoidoilla. <(Kauppa)nimi> käyttö voidaan aloittaa uudestaan 2 viikkoa ~~tämän~~ näiden hoidon hoitojen päättymisen jälkeen.

- Kohta 4.8

Teksti tulee lisätä/päivittää seuraavasti:

Teksti haettavaikutustaulukon 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 sofobuviirin, 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 sofobuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmää** koska se **nämä valmisteet voivat** ~~voi~~ aiheuttaa maksan toimintakokeiden arvojen kohoamista verikokeissa (kohonnut ALAT maksaentsyymiarvo).

Lääkäri määrää toisenlaisen ehkäisy menetelmän 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 joulukuu 2019
Lausunnon liitteiden käännot toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	26. tammikuuta 2020
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	26. maaliskuuta 2020