

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za etinilestradiol/levonorgestrel, znanstveni zaključci su sljedeći:

U ispitivanju faze I sa zdravim dobrovoljcima primijećeno je klinički značajno povišenje razine jetrenih enzima, a primjena etinilestradiola kontraindicirana je u informacijama o lijeku glekaprevira/pibrentasvira (Maviret). Nadalje, u istim informacijama o lijeku napominje se da su režimi liječenja koji sadrže etinilestradiol bili zabranjeni u fazama 2 i 3 kliničkih ispitivanja Mavireta, zbog zabrinutosti vezane uz povišenja razine ALT-a. Stoga se za ovu kombinaciju ne očekuju daljnji klinički podaci, a u okruženju stvarnog života u bolesnica koje uzimaju oralnu kontracepciju s etinilestradiolom ne može se isključiti potencijalno povećani rizik od klinički značajnih povišenja razine ALT-a ili čak hepatotoksičnosti. Ažuriranje informacija o lijeku stoga se smatra opravdanim.

Informacije o lijeku trebaju se ažurirati kako bi se u kontraindikaciju vezanu uz istodobnu primjenu s etinilestradiolom uključili svi antivirusni indicirani za liječenje infekcije virusom hepatitisa C.

Od svih nositelja odobrenja traži se ažuriranje informacija o lijeku, tj. dijelova 4.3., 4.4. i 4.5. sažetka opisa svojstava lijeka te dijelova 2. i 4. upute o lijeku.

Na temelju četiri ispitivanja koja ispituju utjecaj egzogenog estrogena na rizik od nastanka nenasljednog angioedema, zaključeno je da estrogeni mogu izazvati ili pogoršati angioedem ne samo kod žena s nasljednim angioedemom, već i kod žena sa stečenim angioedemom. Stoga se smatra prikladnim ažurirati informacije o lijeku vezane uz angioedem. Od svih nositelja odobrenja traži se ažuriranje informacija o lijeku, tj. dijelova 4.4. i 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka te dijelova 2. i 4. upute o lijeku.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za etinilestradiol/levonorgestrel, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) etinilestradiol/levonorgestrel nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže etinilestradiol/levonorgestrel trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.3.

Kontraindikaciju je potrebno dodati/revidirati kako slijedi:

<Naziv lijeka> je kontraindiciran za istodobnu primjenu s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ~~i~~ dasabuvir, **glekaprevir/pibrentasvir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir** (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

- Dio 4.4.

Sljedeće upozorenje potrebno je dodati/revidirati kako slijedi:

Povišenje razine ALT-a

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika kod kojih su virusne infekcije hepatitisom C (HCV) liječene lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, sa ili bez ribavirina, zabilježeno je povišenje transaminaza (ALT) više od 5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti, te je ono značajno učestalije u žena koje primjenjuju lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK). **Povišenje razine ALT-a također je zabilježeno uz primjenu antivirusa za liječenje infekcije virusom hepatitisa C (HCV) koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir** (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Sljedeće upozorenje potrebno je dodati/revidirati kako slijedi:

Egzogeni estrogene mogu inducirati ili pogoršati simptome nasljednog ili stečenog angioedema.

- Dio 4.5.

Tekst je potrebno dodati/revidirati kako slijedi:

Farmakodinamičke interakcije

Istodobna primjena lijekova koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ~~i~~ dasabuvir, sa ili bez ribavirina, **glekaprevir/pibrentasvir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir** može povisiti rizik od povišenja razine ALT-a (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Stoga se korisnice lijeka <Naziv lijeka> moraju prebaciti na drugu metodu kontracepcije (npr. kontracepcija samo progestagenom ili nehormonske metode) prije početka ~~liječenja navedenom kombinacijom lijekova~~ **terapije ovim režimima liječenja**. Liječenje lijekom <Naziv lijeka> može se ponovno započeti 2 tjedna nakon završetka ~~liječenja navedenom kombinacijom lijekova~~ **terapije navedenim režimima liječenja**.

- Dio 4.8.

Tekst je potrebno dodati/revidirati kako slijedi:

Tekst ispod tabličnog prikaza nuspojava:

Egzogeni estrogene mogu inducirati ili pogoršati simptome nasljednog ili stečenog angioedema.

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati <Naziv lijeka>?

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X<:>

Nemojte primjenjivati lijek <Naziv lijeka> ako imate hepatitis C i uzimate lijekove koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, **glekaprevir/pibrentasvir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir** (pogledajte također dio Drugi lijekovi i <Naziv lijeka>).

Obavijestite svog liječnika ako se neko od sljedećih stanja odnosi na Vas.

Ako se neko od stanja pojavi prvi put ili se ono pogorša dok primjenjujete <Naziv lijeka>, o tome također trebate obavijestiti svog liječnika.

- **ako Vam se pojave simptomi angioedema kao što su oticanje lica, jezika i/ili grla, i/ili otežano gutanje, ili koprivnjača uz moguće otežano disanje, smjesta se obratite liječniku. Lijekovi koji sadrže estrogene mogu potaknuti pojavu ili pogoršanje simptoma nasljednog ili stečenog angioedema.**

Drugi lijekovi i <Naziv lijeka>

<Obavijestite svog <liječnika> <ili> <ljekarnika> ako <uzimate> <primjenjujete>, nedavno ste <uzeli> <primijenili> ili biste mogli <uzeti> <primijeniti> bilo koje druge lijekove.>

Nemojte primjenjivati <Naziv lijeka> ako imate hepatitis C i uzimate lijekove koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, **glekaprevir/pibrentasvir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir** jer **ti ovi lijekovi** mogu uzrokovati povišenje rezultata krvnih testova funkcije jetre (povišenje jetrenog enzima ALT).

Liječnik će Vam propisati drugu vrstu kontracepcije prije početka liječenja ovim lijekovima. <Naziv lijeka> možete ponovno početi uzimati otprilike 2 tjedna nakon završetka liječenja. Pogledajte dio „Nemojte uzimati <Naziv lijeka>“.

4. Moguće nuspojave

Ozbiljne nuspojave

Smjesta se obratite liječniku ako dobijete bilo koji od sljedećih simptoma angioedema: oticanje lica, jezika i/ili grla, i/ili otežano gutanje, ili koprivnjaču uz moguće otežano disanje (pogledajte također dio „Upozorenja i mjere opreza“).

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u prosincu 2019.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	26. siječnja 2020.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	26. ožujka 2020.