

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 periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za levonorgestrel/etinilestradiol, etinilestradiol (kombinirano pakiranje), znanstveni zaključci su sljedeći:

Imajući u vidu dostupne podatke iz literature o rizicima za nastanak stečenog angioedema povezanih s primjenom kombiniranih oralnih kontraceptiva, i imajući u vidu prihvatljivo objašnjenje mehanizma djelovanja, vodeća zemlja članica smatra da postoji bar razumna mogućnost uzročne povezanosti između levonorgestrela/etinilestradiola, etinilestradiola (kombinirano pakiranje) i stečenog angioedema. Vodeća zemlja članica zaključila je da se, u skladu s PRAC-ovom preporukom za etinilestradiol/levonorgestrel, (PSUSA/00001309/201904), informacija o lijeku za lijekove koji sadrže levonorgestrel/etinilestradiol, etinilestradiol (kombinirano pakiranje) moraju izmijeniti kako je navedeno u nastavku.

Imajući u vidu dostupne podatke iz kliničkih ispitivanja o riziku istodobne primjene etinilestradiola s HCV-antivirotikom **glekaprevirom/pibrentasvirom**, i imajući u vidu prihvatljivo objašnjenje mehanizma djelovanja, vodeća zemlja članica smatra da postoji bar razumna mogućnost uzročne povezanosti između istodobne primjene etinilestradiola i HCV-antivrotika **glekaprevira/pibrentasvira** i porasta razine transaminaze. Vodeća zemlja članica zaključuje da se, u skladu s PRAC-ovom preporukom za etinilestradiol/levonorgestrel (PSUSA/00001309/201904), informacija o lijeku za lijekove koji sadrže levonorgestrel/etinilestradiol, etinilestradiol (kombinirano pakiranje) moraju izmijeniti kako je navedeno u nastavku.

Ažuriranje dijela 4.4. i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se dodalo upozorenje o angioedemu. Uputa o lijeku ažurirana je shodno tome.

Ažuriranje dijela 4.3, 4.4. i 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se dodala/revidirala kontraindikacija koja se odnosi na direktno djelujuće antivirusne lijekove. Uputa o lijeku ažurirana je shodno tome.

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 levonorgestrel/etinilestradiol, etinilestradiol (kombinirano pakiranje) CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) etinilestradiol/levonorgestrel, etinilestradiol (kombinirano pakiranje) 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 procjene 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 levonorgestrel/etinilestradiol, etinilestradiol (kombinirano pakiranje) 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 ~~preertan~~)

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 bolesnica kod kojih je infekcija virusom hepatitisa C (HCV) liječena lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, sa ili bez ribavirina, zabilježeno je povišenje transaminaze (ALT) više od 5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti, te je ono bilo značajno češće u žena koje primjenjuju lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK). **Povišenje razine ALT-a također je zabilježeno uz primjenu antivirusika 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 estrogenu 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**. Primjena lijeka <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 estrogenu 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, smijesta 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 ~~te~~ **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

Smijesta 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 rujnu 2020.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	1. 11. 2020.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	31. 12. 2020.