

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az etinil-ösztadiol / levonorgesztrel hatóanyagokra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A májenzim-értékek klinikailag jelentős emelkedését figyelték meg egy egészséges önkénteseken végzett, I. fázisú vizsgálatban és az etinil-ösztadiol alkalmazása ellenjavallt a glekaplevir / pibrentaszvir (Maviret) alkalmazási előírása szerint. Továbbá beszámoltak arról is, hogy az etinil-ösztadiol-tartalmú protokollok alkalmazását tiltották a Maviret-tel folytatott II. és III. fázisú vizsgálatokban, a GPT- (ALAT) értékek emelkedésével kapcsolatos aggodalmak miatt. Nem várható további klinikai adat ezzel a kombinációval kapcsolatban, és ezért a valós életben nem zárható ki a GPT-szint klinikailag jelentős emelkedésének vagy akár a hepatotoxicitásnak a potenciálisan megnövekedett kockázata olyan nőbetegeknél, akik etinil-ösztadiol tartalmú orális fogamzásgátlót szednek. Ezért az alkalmazási előírás frissítése indokoltnak tekinthető.

Az alkalmazási előírást naprakésszé kell tenni azzal, hogy ellenjavallatként tartalmazza a hepatitis C-vírus elleni összes antivirális szer és az etinil-ösztadiol együttes adását.

Minden forgalomba hozatali engedély jogosultjának módosítania kell a saját készítményére vonatkozó alkalmazási előírás 4.3., 4.4 és 4.5 pontját, valamint a betegtájékoztató 2. és 4. pontját.

Négy, a szervezetbe külsőleg bejuttatott ösztrogén hatását és a nem örökletes angioedema kialakulását elemző vizsgálatban arra a következtetésre jutottak, hogy az ösztrogén angioedemát indukálhat vagy annak exacerbációját okozhatja nemcsak örökletes angioedemában szenvedő nőknél, de szerzett angioedema esetén is. Ezért az angioedemára vonatkozó szövegrész frissítése is indokolt. Minden forgalomba hozatali engedély jogosultnak módosítania kell a saját készítményére vonatkozó alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontját, valamint a betegtájékoztató 2. és 4. pontját.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az etinil-ösztadiol / levonorgesztrel hatóanyagokra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az etinil-ösztadiol / levonorgesztrel hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, etinil-ösztadiolt/levonorgesztrelt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

<A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)>

Alkalmazási előírás

- 4.3 pont

Az ellenjavallatot a következőképpen kell kiegészíteni/felülvizsgálni:

<A Gyógyszer neve> együttes alkalmazása ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir, dazabuvir, glekaprevir/pibrentaszvir és szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir tartalmú gyógyszerekkel ellenjavallt (lásd 4.4 és 4.5 pont).

- 4.4 pont

A következő figyelmeztetéssel kell kiegészíteni/felülírni:

GPT- (ALAT) szint-emelkedés

A klinikai vizsgálatokban, a hepatitis C- (HCV) vírus-fertőzés ellen – ribavirinnel kombináltan vagy a nélkül ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir és dazabuvir tartalmú gyógyszerekkel kezelt betegeknél a transzamináz enzim (GPT) értékének a normáltartomány felső határa (ULN) ötszörösét meghaladó mértékben történő emelkedése gyakoribb volt etinilösztadiol-tartalmú készítményt, például kombinált hormonális fogamzásgátlót (CHC) szedő nőknél. A GPT-szint emelkedését figyelték meg glekaprevir/pibrentaszvir és szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir tartalmú, HCV elleni gyógyszerek alkalmazásakor is (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A következő figyelmeztetéssel kell kiegészíteni/felülírni:

Az exogén ösztrogének örökletes és nem örökletes (szerzett) angioedema tüneteinek kialakulását vagy a meglévő tüneteinek exacerbációját okozhatják.

- 4.5 pont

A szöveget a következő figyelmeztetéssel kell kiegészíteni/felülírni:

Farmakodinámiás kölcsönhatások:

Ribavirint is tartalmazó vagy a nélküli kombinációban alkalmazott, ombitaszvir/paritaprevir/ritonavirt, vagy dazabuvirt tartalmazó, továbbá glekaprevir/pibrentaszvirth vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevirt tartalmazó gyógyszerek együttes adása növelheti a GPT- (ALAT) szint emelkedésének kockázatát (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Ezért az ilyen kombinált-gyógyszeres kezelési sémák elkezdése előtt a <Gyógyszer neve>-t szedőknek alternatív fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk (pl. csak progesztagént tartalmazó fogamzásgátlót vagy nem hormonális módszert). A <Gyógyszer neve> alkalmazása az ilyen az ilyen kombinált-gyógyszeres kezelési sémák befejezését követően két héttel kezdhető újra.

- 4.8 pont

A szöveget a következő figyelmeztetéssel kell kiegészíteni/felülírni:

A mellékhatások táblázatos listáját követő szövegrész:

Az exogén ösztrogének örökletes és nem örökletes (szerzett) angioedema tüneteinek kialakulását vagy a meglévő tüneteinek exacerbációját okozhatják.

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a [Gyógyszer (név)] szedése előtt

Ne szedje a > X<:>

Ne alkalmazza a <Gyógyszer neve>-t, ha C-típusú májgyulladás (hepatitis C-fertőzése) van és ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir, dazabuvir, **glekaprevir/pibrentaszvir és szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir** tartalmú gyógyszert szed (lásd még az *Egyéb gyógyszerek és a <Gyógyszer neve>* című pontot).

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre.

Amennyiben ilyen állapot alakul ki, vagy meglévő állapota súlyosbodik miközben a [Gyógyszer neve]-t szedi, erről tájékoztassa kezelőorvosát:

- **Ha angioödéma tüneteit tapasztalja – például az arc, a nyelv és/vagy a torok duzzadását és/vagy nyelési nehézséget, vagy csalánkiütést, amelyekhez esetleg nehézlégzés is társul, azonnal keresse fel kezelőorvosát. Az ösztrogént tartalmazó gyógyszerek kiválthatják vagy súlyosbíthatják az örökletes és a nem örökletes angioödéma tüneteit.**

Egyéb gyógyszerek és a [Gyógyszer (név)]

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben <szedett> <alkalmazott>, valamint <szedni> <alkalmazni> tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne szedje a <Gyógyszer neve>-t, ha hepatitisz C-fertőzés okozta májgyulladás van és emiatt ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir, dazabuvir, **glekaprevir/pibrentaszvir vagy szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir** tartalmú gyógyszert szed, mert **ezek a gyógyszerek** a májfunkciós vérvizsgálat eredményeinek (GPT májenzimérték) emelkedését okozhatják.

Az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés megkezdése előtt orvosa más típusú fogamzásgátlót ír fel Önnek. A <Gyógyszer neve> szedését körülbelül a fenti kezelés befejezése után 2 héttel lehet újraindítani. Lásd „Ne szedje a <Gyógyszer neve>-t” című pontot.

4. Lehetséges mellékhatások

Súlyos mellékhatások

Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha angioödémára utaló tünetek bármelyikét tapasztalja: az arc, a nyelv és/vagy a torok duzzadása és/vagy nyelési nehézség vagy csalánkiütés, amelyekhez esetleg nehézlégzés is társul (lásd még a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című pontot).

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2019. december CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2020. január 26
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2020. március 26