

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a levonorgesztre / etinilösztadiol, etinilösztadiol hatóanyagokra (kombinált csomag) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A COC-k (kombinált orális fogamzásgátlók) alkalmazásával összefüggésben kialakuló szerzett angioödéma kockázatára vonatkozó szakirodalomból származó adatokat, valamint a valószínűnek tűnő hatásmechanizmust figyelembe véve, az értékelést vezető tagállam valószínűnek tartja a levonorgesztre / etinilösztadiol, etinilösztadiol hatóanyagok (kombinált csomag) és a szerzett angioödéma közötti ok-okozati összefüggést. Az értékelést vezető tagállam arra a következtetésre jutott, hogy a levonorgesztre / etinilösztadiol, etinilösztadiol hatóanyagokat (kombinált csomag) tartalmazó készítmények kísérőiratait, a PRAC etinilösztadiol / levonorgesztre hatóanyagokra vonatkozó ajánlásával (PSUSA/00001309/201904) összhangban az alábbiak szerint kell módosítani.

Az etinilösztadiol és a hepatitis C-vírus elleni **glecaprevir/pibrentasvir** egyidejű alkalmazásának kockázatára vonatkozó, klinikai vizsgálat(ok)ból származó adatokat, valamint egy valószínűnek tűnő hatásmechanizmust figyelembe véve, az értékelést vezető tagállam, az etinilösztadiol és a hepatitis C-vírus elleni **glecaprevir/pibrentasvir** egyidejű alkalmazása és a transzaminázszint-emelkedés közötti ok-okozati összefüggést legalábbis valószínűnek tartja. Az értékelést vezető tagállam arra a következtetésre jutott, hogy a levonorgesztre / etinilösztadiol, etinilösztadiol hatóanyagokat (kombinált csomag) tartalmazó készítmények kísérőiratait a PRAC etinilösztadiol / levonorgesztre hatóanyagokra vonatkozó ajánlásával (PSUSA/00001309/201904) összhangban az alábbiak szerint kell módosítani.

Az alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontját frissíteni kell az angioödémára vonatkozó figyelmeztetés hozzáadásával. A betegtájékoztatót ennek megfelelően kell aktualizálni.

Az alkalmazási előírás 4.3, 4.4 és 4.5 pontját frissíteni kell a közvetlenül ható vírusellenes gyógyszerekkel kapcsolatos ellenjavallat hozzáadásával/felülvizsgálatával. A betegtájékoztatót ennek megfelelően kell aktualizálni.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A levonorgesztre / etinilösztadiol, etinilösztadiol hatóanyagokra (kombinált csomag) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a levonorgesztre / etinilösztadiol, etinilösztadiol hatóanyagokat (kombinált csomag) 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, levonorgesztre / etinilösztadiol, etinilösztadiol hatóanyagokat (kombinált csomag) 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 (ribavirinnel vagy a nélkül) 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:

Farmakodinámiai kölcsönhatások:

Ribavirint is tartalmazó vagy a nélküli kombinációban alkalmazott, ombitaszvir/paritaprevir/ritonavirt, vagy dazabuvirt tartalmazó (ribavirinnel vagy a nélkül), továbbá **glekaprevir/pibrentaszvirk 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 ~~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 májgyulladása 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 újratekinteni. 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: | 2020. szeptember CMDh ülés |
| Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz: | 2020.11.01. |
| Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által): | 2020.12.31. |