

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto etinilestradiolio / levonorgestrelio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atliekant 1 fazės klinikinį tyrimą su sveikais savanoriais, pastebėtas kliniškai reikšmingas kepenų fermentų padidėjimas, ir etinilestradiolio vartojimas yra kontraindikuotinas, remiantis glekapreviro/pibrentasviro (Maviret) informaciniais dokumentais. Toliau pažymima, kad dėl susirūpinimo ALT padidėjimu, etinilestradiolio turinčių vaistinių preparatų buvo draudžiama vartoti 2 ir 3 fazių Maviret klinikiniuose tyrimuose. Todėl šiam deriniui nesitikima gauti daugiau klinikinių duomenų, ir moterims, realiame gyvenime vartojančioms geriamuosius kontraceptikus etinilestradiolio pagrindu, negalima atmesti kliniškai reikšmingo ALT padidėjimo ar net hepatotoksiškumo. Todėl manoma, kad būtina atnaujinti vaistinio preparato informacinius dokumentus.

Vaistinio preparato informaciniai dokumentai turi būti atnaujinti, įtraukiant visus hepatitui C gydyti skirtus antivirusinius vaistinius preparatus, kuriuos kontraindikuotina vartoti kartu su etinilestradioliu.

Reikalaujama, kad visi registruotojai atnaujintų savo vaistinių preparatų informacinių dokumentų 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius, taip pat pakuotės lapelio 2 ir 4 skyrius.

Remiantis keturiais tyrimais, tiriančiais egzogeninio estrogeno poveikį ir nepaveldimos angioneurozinės edemos išsivystymo riziką, prieinama prie išvados, kad estrogenai gali išprovokuoti arba pasunkinti angioneurozinę edemą ne tik paveldimą angioneurozinę edemą turinčioms moterims, bet ir moterims, turinčioms įgytą angioneurozinę edemą. Todėl manoma, kad tikslinga atnaujinti angioneurozinės edemos formuluotę. Visų registruotojų prašoma atnaujinti savo vaistinių preparatų informacinių dokumentų 4.4 ir 4.8 skyrius bei pakuotės lapelio 2 ir 4 skyrius.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl etinilestradiolio / levonorgestrelio, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra etinilestradiolio / levonorgestrelio, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio / levonorgestrelio, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.3 skyrius

Kontraindikacija turi būti įrašyta/pakeista kaip nurodyta toliau:

<sugalvotas pavadinimas> draudžiama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra ombitasviro/paritapreviro/ritonaviro, dazabuviro, **glekapreviro/pibrentasviro ir sofosbuviro/velpatasviro/voksilapreviro** (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

- 4.4 skyrius

Įspėjimas turi būti įrašytas/pakeistas kaip nurodyta toliau:

ALT padidėjimas

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad C viruso sukeltu hepatitu (HCV) sergančiuosius gydant vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra ombitasviro/paritapreviro/ritonaviro ir dazabuviro kartu su ribavirinu ar be jo, transaminazės (ALT) kiekis daugiau nei 5 kartus viršijo viršutinę normos ribą (VNR) žymiai dažniau toms moterims, kurios vartojo etinilestradiolio turinčių sudėtinių hormoninių kontraceptikų (SHK). **ALT padidėjimas taip pat pastebėtas vartojant HCV antivirusinius vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra glekapreviro/pibrentasviro ir sofosbuviro/velpatasviro/voksilapreviro** (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Įspėjimas turi būti įrašytas/pakeistas kaip nurodyta toliau:

Egzogeniniai estrogenai gali išprovokuoti arba pasunkinti paveldimos ir įgytos angioneurozinės edemos simptomus.

- 4.5 skyrius

Tekstas turi būti įrašytas/pakeistas kaip nurodyta toliau:

Farmakodinaminė sąveika

Vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra ombitasviro/paritapreviro/ritonaviro, dazabuviro kartu su ribavirinu, ar be jo, **glekapreviro/pibrentasviro ir sofosbuviro/velpatasviro/voksilapreviro**, gali didėti ALT aktyvumo padidėjimo rizika (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Todėl, prieš pradėdant gydymą **šiais** vaistiniais preparatais, vietoje <sugalvotas pavadinimas> reikia pasirinkti alternatyvų kontracepcijos metodą (pvz., vien progestogeno turintį kontraceptiką ar nehormonines priemones). Praėjus dviem savaitėms po gydymo **šiais** vaistiniais preparatais pabaigos, galima vėl vartoti <sugalvotas pavadinimas>.

- 4.8 skyrius

Tekstas turi būti įrašytas/pakeistas kaip nurodyta toliau:

Tekstas po lentelėje pateiktu nepageidaujamų reakcijų sąrašu:

Egzogeniniai estrogenai gali išprovokuoti arba pasunkinti paveldimos ir įgytos angioneurozinės edemos simptomus.

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant [sugalvotas pavadinimas]

X vartoti negalima:

Nevartokite <sugalvotas pavadinimas>, jei sergate hepatitu C ir vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra ombitasviro/paritapreviro/ritonaviro, dazabuviro, **glekapreviro/pibrentasviro ir sofosbuviro/velpatasviro/voksilapreviro** (žr. skyrių „Kiti vaistai ir <sugalvotas pavadinimas>“).

Jei Jums yra bet kuri iš žemiau išvardintų būklių, pasakykite gydytojui.

Jei vartojant [sugalvotas pavadinimas] būklė vystosi ar pasunkėja, pasakykite gydytojui.

- **Jei jums pasireiškė angioneurozinės edemos simptomų, tokių kaip veido, liežuvio ir (arba) gerklų patinimas ir (arba) pasunkėjęs rijimas arba dilgėlinė, lydima pasunkėjusio kvėpavimo, nedelsiant kreipkitės į gydytoją. Vaistai, kurių sudėtyje yra estrogenų, gali išprovokuoti arba pasunkinti paveldimos ir įgytos angioneurozinės edemos simptomus.**

Kiti vaistai ir [sugalvotas pavadinimas]

Jei vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nevartokite <sugalvotas pavadinimas>, jei sergate hepatitu C ir vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra ombitasviro/paritapreviro/ritonaviro, dazabuviro, **glekapreviro/pibrentasviro ir sofosbuviro/velpatasviro/voksilapreviro**, nes **šie vaistai** gali lemti kepenų funkcijai nustatyti skirtų kraujo tyrimų rezultatų padidėjimą (ALT kepenų fermento padidėjimą).

Prieš pradėdamas gydymą šiais vaistais, Jūsų gydytojas skirs Jums kitokį kontracepcijos būdą. Praėjus dviem savaitėms po gydymo minėtais vaistais pabaigos, galima vėl pradėti vartoti <sugalvotas pavadinimas>. Žr. skyrių „<sugalvotas pavadinimas> vartoti negalima“.

4. Galimas šalutinis poveikis

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė kuris nors iš šių angioneurozinės edemos simptomų: veido, liežuvio ir (arba) gerklų patinimas ir (arba) pasunkėjęs rijimas arba dilgėlinė, lydima pasunkėjusio kvėpavimo (taip pat žr. skyrių „Ispėjimai ir atsargumo priemonės“).

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2019 gruodžio <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2020-01-26
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2020-03-26