

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par etinilestradiola/levonorgestrela periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

1. fāzes pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem tika novērota klīniski nozīmīga aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, un, atbilstoši zāļu informācijai, etinilestradiola un glecaprevīra/pibrentasvīra (Maviret) vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta. Turklāt jāuzsver, ka Maviret 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos etinilestradiolu saturošu zāļu terapija bija aizliegta, jo radās bažas par ALAT līmeņa paaugstināšanos. Tādēļ, lietojot šo kombināciju, nav sagaidāmi papildu klīniskie dati, un nevar izslēgt iespējami palielinātu klīniski nozīmīgu ALAT paaugstināšanās risku vai pat hepatotoksicitātes risku sievietēm, kuras saņem etinilestradiolu saturošu perorālo kontracepciju. Tādēļ zāļu informācijas atjaunināšana uzskatāma par pamatotu.

Zāļu informācija jāatjaunina, iekļaujot visus C hepatīta vīrusa pretvīrusu līdzekļus ar kontrindikāciju attiecībā uz etinilestradiola vienlaicīgu lietošanu.

Visiem reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāatjaunina informācija zāļu apraksta 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktā, kā arī lietošanas instrukcijas 2. un 4. punktā.

Pamatojoties uz četriem pētījumiem par eksogēna estrogēna ietekmi un nepārmantotas angioedēmas attīstības risku, tiek secināts, ka estrogēni var izraisīt vai saasināt angioedēmu ne tikai sievietēm ar iedzimtu angioedēmu, bet arī sievietēm ar iegūtu angioedēmu. Tādēļ tiek uzskatīts par lietderīgu atjaunināt tekstu attiecībā uz angioedēmu. Visiem reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāatjaunina informācija zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunktā un lietošanas instrukcijas 2. un 4. punktā.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par etinilestradiolu/levonorgestrelu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo(-ās) vielu(-as) etinilestradiolu / levonorgestrelu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur etinilestradiolu/levonorgestrelu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo CMDh nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.3. apakšpunkts

Kontrindikācija jāpievieno/jāpārskata šādi:

<Piešķirtais nosaukums> lietošana ir kontrindicēta vienlaicīgi ar zālēm, kas satur ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, ~~un~~ dasabuvīru, **glecaprevīru/pibrentasvīru un sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru** (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

- 4.4. apakšpunkts

Brīdinājums jāpievieno/jāpārskata sekojoši:

ALAT paaugstināšanās

Klīnisko pētījumu laikā C hepatīta vīrusa (HCV) pacientiem, kuri tika ārstēti ar zālēm, kas satur ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un dasabuvīru ar vai bez ribavīrīna, transamināzes (ALAT) paaugstināšanās vairāk nekā 5 reizes virs augšējās normas robežas ievērojami biežāk tika novērota sievietēm, kuras lieto enilestradiolu saturošas zāles, tādas kā kombinētie perorālie kontraceptīvie līdzekļi (KPKL). **ALAT paaugstināšanās novērota arī, lietojot HCV pretvīrusu zāles, kas satur glecaprevīru/pibrentasvīru un sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru** (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Brīdinājums jāpievieno/jāpārskata šādi:

Eksogēnie estrogēni var izraisīt vai saasināt iedzimtas un iegūtas angioedēmas simptomus.

- 4.5. apakšpunkts

Teksts jāpievieno/jāpārskata šādi:

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas satur ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un dasabuvīru ar vai bez ribavīrīna, **glecaprevīru/pibrentasvīru un sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru** var palielināt ALAT paaugstināšanās risku (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Tāpēc <piešķirtais nosaukums> lietotājam jāpāriet uz alternatīvu kontracepcijas metodi (piemēram, tikai progestagēnus saturošu kontracepcijas vai nehormonālās kontracepcijas metodi) pirms terapijas uzsākšanas ar šīm ~~kombinētajām~~ zālēm. <Piešķirtais nosaukums> var atsākt lietot 2 nedēļas pēc šo ~~kombinēto~~ zāļu terapijas beigām.

- 4.8. apakšpunkts

Teksts jāpievieno/jāpārskata šādi:

Teksts zem nevēlamo blakusparādību tabulas:

Eksogēnie estrogēni var izraisīt vai saasināt iedzimtas un iegūtas angioedēmas simptomus.

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms [piešķirtais nosaukums] lietošanas

Nelietojiet X šādos gadījumos:

Nelietojiet <piešķirtais nosaukums>, ja Jums ir C hepatīts un Jūs lietojat zāles, kas satur ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, dasabuvīru, **glecaprevīru/pibrentasvīru un sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru** (skatīt arī "Citas zāles un <piešķirtais nosaukums>").

Pastāstiet ārstam, ja kāds no turpmāk minētajiem stāvokļiem attiecas uz Jums.

Ja stāvoklis parādās vai pasliktinās [piešķirtais nosaukums] lietošanas laikā, Jums par to arī jāpastāsta ārstam.

- ja Jums ir angioedēmas simptomi, piemēram, sejas, mēles un/vai rīkles pietūkums un/vai apgrūtināta rīšana vai nātrene ar iespējamu apgrūtinātu elpošanu, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Estrogēnus saturošas zāles var izraisīt vai pasliktināt iedzimtas un iegūtas angioedēmas simptomus.

Citas zāles un [piešķirtais nosaukums]

<Pastāstiet <ārstam> <vai> <farmaceitam> par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.>

Nelietojiet <piešķirtais nosaukums>, ja Jums ir C hepatīts un Jūs lietojat zāles, kas satur ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, dasabuvīru, **glecaprevīru/pibrentasvīru un sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru**, jo ~~tas~~ **šīs zāles** var izraisīt paaugstinātus aknu funkcijas rezultātus asins analīzēs (paaugstināts aknu enzīma ALAT līmenis).

Pirms terapijas uzsākšanas ar šīm zālēm Jūsu ārsts Jums izrakstīs cita veida kontracepcijas līdzekli. <Piešķirtais nosaukums> var atsākt lietot apmēram 2 nedēļas pēc šīs ārstēšanas beigām. Skatīt "Nelietojiet <piešķirtais nosaukums>".

4. Iespējamās blakusparādības

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ir kāds no šiem angioedēmas simptomiem: sejas, mēles un/vai rīkles pietūkums un/vai apgrūtināta rīšana vai nātrene ar iespējamu apgrūtinātu elpošanu (skatīt arī punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2019. gada decembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	26/01/2020
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	26/03/2020