

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 levonorgestrelu / etinilestradiolu, etinilestradiolu (kombinēto iepakojumu) periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par iegūtas angioedēmas risku, kas saistīts ar kombinēto perorālo kontraceptīvo līdzekļu (KPKL) lietošanu, un ņemot vērā ticamu darbības mehānismu, vadošā dalībvalsts uzskata par pamatotu iespējamo cēloņsakarību starp levonorgestrelu / etinilestradiolu, etinilestradiolu (kombinēto iepakojumu) un iegūtu angioedēmu. Vadošā dalībvalsts secināja, ka saskaņā ar PRAC ieteikumu par etinilestradiolu / levonorgestrelu (PSUSA / 00001309/201904), informācija par zālēm, kas satur levonorgestrelu / etinilestradiolu, etinilestradiolu (kombinēto iepakojumu), ir jāgroza, kā norādīts turpmāk.

Ņemot vērā pieejamos klīniskā (-o) pētījuma (-u) datus par etinilestradiola vienlaicīgas lietošanas risku ar C hepatīta vīrusa pretvīrusu līdzekli **glekaprevīru** / **pibrentasvīru**, kā arī ņemot vērā ticamu darbības mehānismu, vadošā dalībvalsts uzskata par pamatotu iespējamo cēloņsakarību starp etinilestradiola vienlaicīgu lietošanu ar C hepatīta vīrusa pretvīrusu līdzekli glekaprevīru / pibrentasvīru un transamīnsāzes līmeņa paaugstināšanos. Vadošā dalībvalsts secināja, ka saskaņā ar PRAC ieteikumu par etinilestradiolu / levonorgestrelu (PSUSA / 00001309/201904) informācija par produktiem, kas satur levonorgestrelu / etinilestradiolu, etinilestradiolu (kombinēto iepakojumu), ir jāgroza, kā norādīts turpmāk.

Jāatjaunina zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunkts, pievienojot brīdinājumu par angioedēmu. Attiecīgi jāatjaunina lietošanas instrukcija.

Jāatjaunina zāļu apraksta 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunkts, pievienojot / pārskatot kontrindikācijas attiecībā uz tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem. Attiecīgi jāatjaunina lietošanas instrukcija.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas 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 levonorgestrelu / etinilestradiolu, etinilestradiolu (kombinēto iepakojumu), *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo(-ās) vielu(-as) levonorgestrelu / etinilestradiolu, etinilestradiolu (kombinēto iepakojumu), 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 levonorgestrelu / etinilestradiolu, etinilestradiolu (kombinēto iepakojumu), 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, **glekaprevīru/pibrentasvīru un sofobuvīru/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 ribavirīna, transamināzes (ALAT) paaugstināšanās vairāk nekā 5 reizes virs augšējās normas robežas ievērojami biežāk tika novērota sievietēm, kuras lieto etinilestradiolu saturošas zāles, tādās kā kombinētie perorālie kontraceptīvie līdzekļi (KPKL). **ALAT paaugstināšanās novērota arī, lietojot HCV pretvīrusu zāles, kas satur glekaprevīru/pibrentasvīru un sofobuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru** (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Brīdinājums jāpievieno/jāpārskata šādi:

Ekzogēnie 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 ribavirīna, **glekaprevīru/pibrentasvīru un sofobuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru** var palielināt ALAT paaugstināšanās risku (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Tāpēc <piešķirtais nosaukums> lietotājiem 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:

Ekzogēnie 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, **glekaprevīru/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, **glekaprevīru/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 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 “Bridinājumi un piesardzība lietošanā”).

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2020. gada septembra CMDh sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	1/11/2020
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	31/12/2020