

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobedoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor ethinylestradiol / levonorgestrel, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Klinisch relevante verhogingen van leverenzymen zijn waargenomen in een fase 1-onderzoek met gezonde vrijwilligers en het gebruik van ethinylestradiol is gecontra-indiceerd volgens de productinformatie van glecaprevir/pibrentasvir (Maviret). Er wordt verder opgemerkt dat ethinylestradiol-bevattende regimes verboden medicijnen waren in de klinische fase 2- en 3-onderzoeken met Maviret, vanwege de zorgen over ALAT-verhogingen. Er worden daarom geen verdere klinische gegevens verwacht met deze combinatie. Een potentieel verhoogd risico op klinisch significante ALAT-verhogingen of zelfs hepatotoxiciteit bij vrouwelijke patiënten die op ethinylestradiol gebaseerde orale anticonceptie krijgen, kan daarom in de praktijk niet worden uitgesloten. Een update van de productinformatie wordt daarom als gerechtvaardigd beschouwd.

De productinformatie moet worden bijgewerkt om alle antivirale middelen tegen het hepatitis C-virus met een contra-indicatie voor het gelijktijdig gebruik van ethinylestradiol te vermelden.

Alle vergunninghouders wordt verzocht rubriek 4.3, 4.4 en 4.5 van hun productinformatie, evenals rubriek 2 en 4 van de bijsluiter bij te werken.

Gebaseerd op vier studies die de impact van exogeen oestrogeen en het risico op ontwikkeling van niet-erfelijk angio-oedeem onderzoeken, wordt geconcludeerd dat oestrogenen mogelijk angio-oedeem kunnen induceren of verergeren, zowel bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem als bij vrouwen met verworven angio-oedeem. Daarom wordt het passend geacht de bewoording met betrekking tot angio-oedeem aan te passen. Alle vergunninghouders wordt verzocht rubriek 4.4 en 4.8 van hun productinformatie bij te werken en rubriek 2 en 4 van de bijsluiter.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor ethinylestradiol / levonorgestrel is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) ethinylestradiol / levonorgestrel bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die ethinylestradiol / levonorgestrel bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.3

Een contra-indicatie moet als volgt worden toegevoegd/herzien:

<Product naam> is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ~~en~~ dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** bevatten (zie rubriek 4.4 en 4.5).

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing moet als volgt worden toegevoegd/herzien:

Verhoogde ALAT-waarden

Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de geneesmiddelen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva. **Verhoogde ALAT-waarden zijn ook waargenomen bij HCV antivirale geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten** (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Een waarschuwing moet als volgt worden toegevoegd/herzien:

Bij vrouwen met erfelijk of verworven angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen mogelijk symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren.

- Rubriek 4.5

De tekst moet als volgt worden toegevoegd/herzien:

Farmacodynamische interacties

Bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ~~en~~ dasabuvir met of zonder ribavirine, **glecaprevir/pibrentasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** bevatten, kan het risico op verhoogde ALAT-waarden toenemen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Daarom moeten gebruiksters van <productnaam> op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met ~~dit combinatiemiddel~~ **deze middelen** wordt gestart. <product naam> kan 2 weken na afloop van de behandeling met ~~het combinatiemiddel~~ **deze middelen** worden hervat.

- Rubriek 4.8

De tekst moet als volgt worden toegevoegd/herzien:

Tekst onder de bijwerkingen in tabelvorm:

Bij vrouwen met erfelijk of verworven angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen mogelijk symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren.

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Gebruik <productnaam> niet als u hepatitis C heeft en hiervoor geneesmiddelen met ombitasvir/paritaprevir/ritovanir, ~~en~~ dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** gebruikt (zie ook rubriek 2 “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).

Vertel het uw arts, als een van de volgende situaties op u van toepassing is.

Als de aandoening ontstaat, of verergert, terwijl u <productnaam> gebruikt, moet u dit ook aan uw arts vertellen.

- **Neem direct contact op met uw arts als u verschijnselen van angio-oedeem krijgt, zoals een opgezwollen gezicht, tong en/of keel en/of problemen met slikken of galbulten mogelijk samen met problemen met ademen. Producten die oestrogene hormonen bevatten kunnen mogelijk de verschijnselen van erfelijk en verworven angio-oedeem veroorzaken of verergeren.**

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast X nog andere geneesmiddelen in>, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat <gebruiken> <innemen>? Vertel dat dan uw <arts> <of> <apotheker>.>

Gebruik <productnaam> niet als u hepatitis C heeft en hiervoor geneesmiddelen met ombitasvir/paritaprevir/ritovanir, ~~en~~ dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** gebruikt, omdat ~~dit~~ **deze middelen** een verhoging van het ALAT-leverenzym (een leverfunctiebloedtest) ~~kan~~ **kunnen** veroorzaken.

Uw arts zal u een ander anticonceptiemiddel voorschrijven voordat u begint met de behandeling van deze geneesmiddelen.

<Productnaam> kan ongeveer 2 weken na afloop van deze behandeling worden hervat. Zie rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”.

4. Mogelijke bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen

Neem direct contact op met uw arts als u verschijnselen van angio-oedeem krijgt zoals een opgezwollen gezicht, tong en/of keel en/of problemen met slikken of galbulten mogelijk samen met problemen met ademen (zie ook rubriek 2: ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’).

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	December 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	26 januari 2020
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	26 maart 2020