

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 Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor ethinylestradiol / levonorgestrel, ethinylestradiol (combinatieverpakking), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de vanuit de literatuur beschikbare gegevens over het risico op verworven angio-oedeem geassocieerd met het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is de leidende lidstaat van oordeel dat een causaal verband tussen levonorgestrel / ethinylestradiol, ethinylestradiol (combinatieverpakking) en verworven angio-oedeem ten minste een redelijke mogelijkheid is. De leidende lidstaat is tot de conclusie gekomen dat, in overeenstemming met de aanbeveling van het PRAC voor ethinylestradiol / levonorgestrel (PSUSA/00001309/201904), de productinformatie van producten die levonorgestrel / ethinylestradiol, ethinylestradiol (combinatieverpakking) bevatten, zodanig gewijzigd dient te worden als hierna is vermeld.

Gezien de vanuit klinisch(e) onderzoek(en) beschikbare gegevens over het risico van gelijktijdig gebruik van ethinylestradiol en het antiviraal middel tegen HCV **glecaprevir/pibrentasvir**, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is de leidende lidstaat van oordeel dat een causaal verband tussen gelijktijdig gebruik van ethinylestradiol en het antiviraal middel tegen HCV **glecaprevir/pibrentasvir** en transaminaseverhoging ten minste een redelijke mogelijkheid is. De leidende lidstaat is tot de conclusie gekomen dat, in overeenstemming met de aanbeveling van het PRAC voor ethinylestradiol / levonorgestrel (PSUSA/00001309/201904), de productinformatie van producten die levonorgestrel / ethinylestradiol, ethinylestradiol (combinatieverpakking) bevatten, zodanig gewijzigd dient te worden als hierna is vermeld.

Rubrieken 4.4 en 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken dienen te worden bijgewerkt door toevoeging van een waarschuwing met betrekking tot angio-oedeem. De bijsluiter dient dienovereenkomstig te worden bijgewerkt.

Rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5 van de samenvatting van de productkenmerken dienen te worden bijgewerkt door toevoeging/herziening van een contra-indicatie betreffende direct werkende antivirale middelen. De bijsluiter dient dienovereenkomstig te worden bijgewerkt.

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, ethinylestradiol (combinatieverpakking) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) ethinylestradiol / levonorgestrel, ethinylestradiol (combinatieverpakking) 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, ethinylestradiol (combinatieverpakking) 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:

<Productnaam> 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 antivirale geneesmiddelen tegen HCV 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 progesteron 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 een 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** inneemt, omdat dit **deze middelen** een verhoging kan **kunnen** veroorzaken van de uitslagen van bloedonderzoek naar de leverfunctie (toename van het ALAT-leverenzym).

Uw arts zal u een ander anticonceptiemiddel voorschrijven voordat u begint met de behandeling met 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:	September 2020, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	1/11/2020
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	31/12/2020