

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for etinyløstradiol/levonorgestrel er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Klinisk relevant økning av leverenzymer er observert i en fase 1-studie med friske frivillige, og bruk av etinyløstradiol er kontraindisert ifølge produktinformasjonen for glekaprevir/pibrentasvir (Maviret). Det er også kjent at regimer med etinyløstradiol ikke var tillatt i fase 2- og fase 3-studiene med Maviret, på grunn av mulig økning i ALAT. Det forventes derfor ikke ytterligere kliniske data for denne kombinasjonen, og en mulig økt risiko for kliniske signifikant økning i ALAT, og også levertoksisitet, kan derfor ikke utelukkes hos kvinnelige pasienter som bruker p-piller med etinyløstradiol som prevensjon utenom klinisk utprøving. Det vurderes derfor som berettiget å oppdatere produktinformasjonen.

Produktinformasjonen skal oppdateres slik at alle antivirale midler mot hepatitt C-virus inkluderes som en kontraindikasjon ved bruk av etinyløstradiol.

Alle innehavere av markedsføringstillatelser anmodes om å oppdatere produktinformasjonen, pkt. 4.3, 4.4 og 4.5 i preparatomtalen, samt pkt. 2 og 4 i pakningsvedlegget.

Basert på fire studier som har undersøkt påvirkning av eksogent østrogen og risikoen for å utvikle ikke arvet angioødem, er konklusjonen at østrogener kan indusere eller forverre angioødem, ikke bare hos kvinner med arvet angioødem, men også hos kvinner med ervervet angioødem. Det vurderes derfor som riktig å oppdatere ordlyden med hensyn på angioødem. Alle innehavere av markedsføringstillatelser anmodes om å oppdatere produktinformasjonen, pkt. 4.4 og 4.8 i preparatomtalen, samt pkt. 2 og 4 i pakningsvedlegget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for etinyløstradiol/levonorgestrel mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder etinyløstradiol/levonorgestrel er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder etinyløstradiol/levonorgestrel er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Pkt. 4.3

Kontraindikasjonen skal legges til/oppdateres som følger:

<legemidlets navn> er kontraindisert ved samtidig bruk av legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ~~og~~ dasabuvir, **glekaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir** (se pkt. 4.4 og 4.5).

- Pkt. 4.4

En advarsel skal legges til/oppdateres som følger:

Økning av ALAT

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C-virusinfeksjoner (HCV) med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, med eller uten ribavirin, forekom økning i transaminaser (ALAT). Forhøyede transaminaseverdier over 5 ganger den øvre grensen for normalområdet (ULN) forekom signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. **Forhøyede ALAT-verdier er også observert med antivirale legemidler mot hepatitt C-virusinfeksjoner som inneholder glekaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir** (se pkt. 4.3 og 4.5).

En advarsel skal legges til/oppdateres som følger:

Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvet eller ervervet angioødem.

- Pkt. 4.5

Teksten skal legges til/oppdateres som følger:

Farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig bruk av legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, med eller uten ribavirin, **glekaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir**, kan øke risikoen for økning i ALAT (se pkt. 4.3 og 4.4).

Brukere av <legemidlets navn> skal derfor bytte til en alternativ prevensjonsmetode (f.eks. prevensjonsmiddel med kun progestogen eller ikke-hormonell metode) før oppstart med ~~dette kombinasjonsregimet~~ **disse legemidlene**. Behandlingen med <legemidlets navn> kan starte opp igjen 2 uker etter at behandlingen med **disse legemidlene** ~~dette kombinasjonsregimet~~ er avsluttet.

- Pkt. 4.8

Teksten skal legges til/oppdateres som følger:

Tekst som skal stå under bivirkningene som er listet i tabellen:

Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvelig eller ervervet angioødem.

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker [legemidlets navn]

Bruk ikke X<:>

Bruk ikke <legemidlets navn> dersom du har hepatitt C og bruker legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ~~og~~ dasabuvir, **glekaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir** (se også avsnittet «Andre legemidler og <legemidlets navn>»).

Rådfør deg med legen din dersom noen av følgende tilstander gjelder deg.

Dersom tilstanden utvikler seg eller forverres ved bruk av [legemidlets navn], må du også rådføre deg med legen din.

- **Oppsøk lege umiddelbart hvis du får symptomer på angioødem, for eksempel hevelser i ansikt, tunge og/eller svelg og/eller problemer med å svelge, eller får hudutslett muligens sammen med pustevansker. Legemidler som inneholder østrogen kan gi eller forverre symptomer på arvelig eller ervervet (ikke arvelig) angioødem.**

Andre legemidler og [legemidlets navn]

<Snakk med <lege> <eller> <apotek> dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.>

Du skal ikke bruke <legemidlets navn> dersom du har hepatitt C og bruker legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, **glekaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir**, fordi **disse legemidlene** ~~dette~~ kan øke leverfunksjonsverdiene (økning i leverenzymet ALAT).

Legen vil forskrive en annen type prevensjonsmiddel før oppstart av behandling med disse legemidlene.

Behandlingen med <legemidlets navn> kan starte opp igjen ca. 2 uker etter at denne behandlingen er avsluttet. Se avsnittet "Bruk ikke <legemidlets navn>".

4. Mulige bivirkninger

Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer på angioødem: hevelser i ansikt, tunge og/eller svelg og/eller problemer med å svelge, eller hudutslett muligens sammen med pustevansker (se også avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Desember 2019 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	26 januar 2020
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	26 mars 2020