

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących etynyloestradiolu z lewonorgestrellem, wnioski naukowe są następujące:

W badaniu fazy I z udziałem zdrowych ochotników zaobserwowano istotne klinicznie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, a stosowanie etynyloestradiolu jest przeciwwskazane zgodnie z drukami informacyjnymi produktu zawierającego glekaprewir z pibrentaswirem (Maviret). Ponadto zauważono, że schematy zawierające etynyloestradiol były zabronione w badaniach klinicznych fazy II i III produktu Maviret ze względu na obawy związane ze zwiększeniem aktywności AlAT. Dlatego nie są spodziewane dalsze dane kliniczne dotyczące tego skojarzenia, a zatem nie można wykluczyć możliwości zwiększenia się ryzyka klinicznie istotnego zwiększenia aktywności AlAT lub nawet hepatotoksyczności u kobiet otrzymujących doustną antykoncepcję opartą na etynyloestradiolu w warunkach rzeczywistych. Dlatego też uzasadniona jest aktualizacja druków informacyjnych produktu leczniczego.

Druki informacyjne należy zaktualizować w celu uwzględnienia wszystkich leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C z przeciwwskazaniami dotyczącymi jednoczesnego stosowania etynyloestradiolu.

Wszystkie podmioty odpowiedzialne są proszone o zaktualizowanie punktu 4.3, 4.4 i 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego, a także punktu 2 i 4 ulotki dołączonej do opakowania.

Na podstawie czterech badań sprawdzających wpływ egzogenego estrogenu i ryzyka wystąpienia niedziedzicznego obrzęku naczynioruchowego stwierdzono, że estrogeny mogą wywoływać lub nasilać obrzęk naczynioruchowy nie tylko u kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, ale również u kobiet z nabytym obrzękiem naczynioruchowym. W związku z powyższym za stosowne uznaje się uaktualnienie sformułowań dotyczących obrzęku naczynioruchowego. Wszystkie podmioty odpowiedzialne są proszone o zaktualizowanie punktu 4.4 oraz 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego, a także punktu 2 i 4 ulotki dołączonej do opakowania.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących etynyloestradiolu z lewonorgestrellem grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancje czynne etynyloestradiol i lewonorgestrel pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol z lewonorgestrellem są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.3

Przeciwwskazanie należy dodać lub zmienić w następujący sposób:

Produkt leczniczy [Nazwa własna] jest przeciwwskazany podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zawierających ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem, ~~i~~ **dażabuwir, glekaprewir z pibrentaswirem lub sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem** (patrz punkty 4.4 i 4.5).

- Punkt 4.4

Ostrzeżenie należy dodać lub zmienić w następujący sposób:

Zwiększona aktywność AlAT

W trakcie badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem i dażabuwir niezależnie od podawania rybawiryny, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ponad pięciokrotność górnej granicy normy (GGN) występowało znacząco częściej u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone środki antykoncepcyjne. **Zaobserwowano również zwiększenie aktywności AlAT podczas stosowania leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV zawierających glekaprewir z pibrentaswirem i sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem** (patrz punkty 4.3 oraz 4.5).

Ostrzeżenie należy dodać lub zmienić w następujący sposób:

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego.

- Punkt 4.5

Tekst należy dodać lub zmienić w następujący sposób:

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem, dażabuwir, niezależnie od podawania rybawiryny, **glekaprewir z pibrentaswirem lub sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem** może powodować zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia ~~takim połączeniem leków~~ **tymi lekami** pacjentki przyjmujące produkt leczniczy [nazwa własna] powinny zastosować alternatywne metody antykoncepcji (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne). Można wznowić stosowanie leku [nazwa własna] około 2 tygodnie po zakończeniu leczenia ~~takim połączeniem leków~~ **tymi lekami**.

- Punkt 4.8

Tekst należy dodać lub zmienić w następujący sposób:

Tekst pod tabelarycznym wykazem działań niepożądanych:

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna]

Kiedy nie stosować leku [nazwa własna]

Nie należy stosować leku [nazwa własna] jeśli pacjentka ma zapalenie wątroby typu C i przyjmuje leki przeciwwirusowe zawierające ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem, dazabuwir, **glekaprewir z pibrentaswirem lub sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem** (patrz też punkt „Lek [nazwa własna] a inne leki”).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjentki występuje jakikolwiek z następujących stanów. Jeśli objawy te pojawią się lub nasilą w czasie stosowania leku [nazwa własna], również należy powiedzieć o tym lekarzowi.

- **Jeśli wystąpią objawy obrzęku naczynioruchowego, takie jak obrzęk twarzy, języka i (lub) gardła i (lub) trudności w polykaniu lub pokrzywka, mogące powodować trudności w oddychaniu, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Produkty zawierające estrogeny mogą powodować lub nasilać objawy zarówno dziedzicznego, jak i nabytego obrzęku naczynioruchowego.**

Lek [nazwa własna] a inne leki

<Należy powiedzieć <lekarzowi> <lub> <farmaceutce> o wszystkich lekach <przyjmowanych><stosowanych> przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje <przyjmować><stosować>.>

Nie należy stosować leku [nazwa własna], jeśli pacjentka ma zapalenie wątroby typu C i przyjmuje leki przeciwwirusowe zawierające ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem, dazabuwir, **glekaprewir z pibrentaswirem i sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem**, ponieważ **leki te mogą** ~~może to~~ powodować podwyższone wyniki testów czynności wątroby (zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego AlAT).

Lekarz zaproponuje inny rodzaj antykoncepcji przed rozpoczęciem stosowania wymienionych leków. Można wznowić stosowanie leku [nazwa własna] około 2 tygodnie po zakończeniu leczenia. Patrz punkt „Kiedy nie stosować leku [nazwa własna]”.

4. Możliwe działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjentki wystąpi którykolwiek z następujących objawów obrzęku naczynioruchowego: obrzęk twarzy, języka i (lub) gardła i (lub) trudności w polykaniu lub pokrzywka, mogące powodować trudności w oddychaniu (patrz także punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w grudniu 2019 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	26. stycznia 2020 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	26. marca 2020 r.