

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za etinilestradiol/levonorgestrel so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V študiji I. faze pri zdravih prostovoljkah so opazili klinično pomembno zvišanje vrednosti jetrnih encimov, uporaba etinilestradiola pa je kontraindicirana glede na informacije o zdravilu za glekaprevir/pibrentasvir (Maviret). Nadalje je treba opozoriti, da so bili režimi zdravljenja, ki vsebujejo etinilestradiol, prepovedani v II. in III. fazi kliničnih preskušanj zdravila Maviret zaradi pomislekov o zvišanju vrednosti ALT. Pri tej kombinaciji ni pričakovati nadaljnjih kliničnih podatkov, zato v resničnih okoliščinah ne moremo izključiti potencialno povečanega tveganja za klinično pomembno zvišanje vrednosti ALT ali celo hepatotoksičnost pri ženskah, ki prejemajo peroralno kontracepcijo z etinilestradiolom. Posodobitev informacij o zdravilu je zato upravičena.

Informacije o zdravilu je treba posodobiti tako, da bodo vključena vsa protivirusna zdravila za zdravljenje hepatitisa C, pri katerih je sočasna uporaba z etinilestradiolom kontraindicirana.

Od vseh imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom se zahteva, da posodobijo povzetke glavnih značilnosti za svoja zdravila, poglavja 4.3., 4.4 in 4.5, ter poglavji 2 in 4 v navodilih za uporabo.

Na podlagi štirih študij, ki preučujejo vpliv eksogenega estrogena in tveganje za nastanek nehereditarnega angioedema, so ugotovili, da estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo angioedem ne samo pri ženskah z dednim (hereditarnim) angioedemom, temveč tudi pri ženskah s pridobljenim angioedemom. Zato se zdi potrebno posodobiti besedilo glede angioedema. Od vseh imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom se zahteva, da posodobijo povzetke glavnih značilnosti za svoja zdravila, poglavji 4.4 in 4.8, ter poglavji 2 in 4 v navodilih za uporabo.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za etinilestradiol/levonorgestrel skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) etinilestradiol/levonorgestrel nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol/levonorgestrel, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.3

Dodati/spremeniti je treba kontraindikacijo kot sledi:

Sočasna uporaba zdravila <ime zdravila> skupaj z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ~~in~~ dasabuvir, **glekaprevir/pibrentasvir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir**, je kontraindicirana (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

- Poglavlje 4.4

Dodati/spremeniti je treba opozorilo kot sledi:

Zvišanje vrednosti ALT

V kliničnih preskušanjih so se pri bolnikih, ki so jih zaradi okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) zdravili z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, z ali brez ribavirina, pojavile zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT), višja kot 5-kratnik zgornje meje normale (ZMN). Zvišanja vrednosti so bila pomembno pogostejša pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol (kot so kombinirani hormonski kontraceptivi - CHC). **Zvišanje vrednosti ALT so opazili tudi pri zdravljenju s protivirusnimi zdravili za zdravljenje hepatitisa C, ki vsebujejo glekaprevir/pibrentasvir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir** (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Dodati/spremeniti je treba opozorilo kot sledi:

Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

- Poglavlje 4.5

Dodati/spremeniti je treba besedilo kot sledi:

Farmakodinamične interakcije

Pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ~~in~~ dasabuvir, z ali brez ribavirina, **glekaprevir/pibrentasvir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir**, se lahko poveča tveganje za zvišanje vrednosti ALT (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Uporabnice zdravila <ime zdravila> morajo zato pred začetkom zdravljenja s **temi kombinacijami** zdravili preiti na alternativno kontracepcijsko metodo (npr. samo progestagensko kontracepcijo ali nehormonsko metodo). Zdravilo <ime zdravila> lahko ponovno začnejo jemati 2 tedna po končanem zdravljenju s **temi kombinacijami** zdravili.

- Poglavlje 4.8

Dodati/spremeniti je treba besedilo kot sledi:

Besedilo pod preglednico neželenih učinkov:

Eksogeni estrogene lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden <boste vzeli> <boste uporabili> zdravilo X

Ne <jemljite> <uporablajte> zdravila X

Ne jemljite zdravila <ime zdravila>, če imate hepatitis C in jemljete zdravila, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ~~in~~ dasabuvir, **glekaprevir/pibrentasvir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir** (glejte tudi poglavje Druga zdravila in zdravilo <ime zdravila>).

Posvetujte se z zdravnikom če se katero koli od navedenih stanj nanaša na vas.

Z zdravnikom se morate posvetovati, če se bolezensko stanje pojavi prvič oziroma se poslabša v času uporabe zdravila <ime zdravila>.

- **Če se pri vas pojavijo simptomi angioedema, kot so otekllost obraza, jezika in/ali grla in/ali težave pri požiranju ali koprivnica, lahko skupaj s težavami pri dihanju, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom. Zdravila, ki vsebujejo estrogene, lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.**

Druga zdravila in zdravilo X

<Obvestite <zdravnika> <ali> <farmacevta>, če <jemljete> <uporabljate>, ste pred kratkim <jemali> <uporabljali> ali pa boste morda začeli <jemati> <uporabljati> katero koli drugo zdravilo.>

Ne jemljite zdravila <ime zdravila>, če imate hepatitis C in jemljete zdravila, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ~~in~~ dasabuvir, **glekaprevir/pibrentasvir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir**, ker **ta zdravila** lahko povzročijo zvišanje vrednosti v izvidih krvnih preiskav delovanja jeter (zvišanja vrednosti jetrnega encima ALT). Pred začetkom zdravljenja s temi zdravili vam bo zdravnik predpisal drugo vrsto kontracepcije. Zdravilo <ime zdravila> boste lahko ponovno začeli jemati približno 2 tedna po končanem zdravljenju s temi zdravili. Glejte poglavje "Ne jemljite zdravila <ime zdravila>".

4. Možni neželeni učinki

Resni neželeni učinki

Če se pri vas pojavijo simptomi angioedema, kot so otekllost obraza, jezika in/ali grla in/ali težave pri požiranju ali koprivnica, lahko skupaj s težavami pri dihanju, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh decembra 2019
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	26. januar 2020
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	26. marec 2020