

## **Priloga I**

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

## Znanstveni zaključki

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

Ob upoštevanju razpoložljivih podatkov iz literature o tveganju za pridobljeni angioedem, povezan z uporabo kombiniranih peroralnih kontraceptivov, in ob upoštevanju verjetnega mehanizma delovanja vodilna država članica meni, da obstaja vsaj razumna verjetnost za vzročno povezanost med levonorgestrelom/etinilestradiolom, etinilestradiolom (kombinirano pakiranje) ter pridobljenim angioedemom. Vodilna država članica je zaključila, da je treba skladno s priporočilom odbora PRAC za etinilestradiol/levonorgestrel (PSUSA/00001309/201904) posodobiti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel/etinilestradiol, etinilestradiol (kombinirano pakiranje), kot je navedeno v nadaljevanju.

Ob upoštevanju razpoložljivih podatkov o tveganju pri sočasni uporabi etinilestradiola in protivirusnega zdravila za zdravljenje hepatitisa C (HCV), ki vsebuje **glekaprevir/pibrentasvir**, iz kliničnega preskušanja/kliničnih preskušanj ter ob upoštevanju verjetnega mehanizma delovanja vodilna država članica meni, da obstaja vsaj razumna verjetnost za vzročno povezanost med sočasno uporabo etinilestradiola in protivirusnega zdravila za zdravljenje hepatitisa C, ki vsebuje **glekaprevir/pibrentasvir**, ter zvišano vrednostjo transaminaz. Vodilna država članica je zaključila, da je treba skladno s priporočilom odbora PRAC za etinilestradiol/levonorgestrel (PSUSA/00001309/201904) posodobiti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel/etinilestradiol, etinilestradiol (kombinirano pakiranje), kot je navedeno v nadaljevanju.

Poglavji 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila je treba posodobiti, tako da se doda opozorilo glede angioedema. Skladno s tem se posodobi navodilo za uporabo.

Poglavja 4.3, 4.4 in 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila je treba posodobiti, tako da se doda/spremeni kontraindikacija v zvezi z neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili. Skladno s tem se posodobi navodilo 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 levonorgestrel/etinilestradiol, etinilestradiol (kombinirano pakiranje) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) levonorgestrel/etinilestradiol, etinilestradiol (kombinirano pakiranje), 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 levonorgestrel/etinilestradiol, etinilestradiol (kombinirano pakiranje), 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), višje 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). **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 tudi, če se bolezensko stanje pojavi prvič oziroma se poslabša v času uporabe zdravila <ime zdravila>.

- **Če se pri vas pojavijo simptomi angioedema, kot so oteklost 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 zvišanja 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 oteklost 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 septembra 2020
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	01/11/2020
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	31/12/2020