

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för etinylestradiol/levonorgestrel dras följande vetenskapliga slutsatser:

Kliniskt relevanta förhöjningar av leverenzymerna har observerats i en fas 1-studie med friska frivilliga och användning av etinylestradiol är kontraindicerad enligt produktinformationen för glecaprevir/pibrentasvir (Maviret). Det är också känt att behandlingar som innehåller etinylestradiol var otillåtna i fas 2 och fas 3-studier med Maviret, på grund av oro för ALAT-stegringar. Inga ytterligare kliniska data förväntas för denna kombination och en potentiell ökad risk för kliniskt signifikanta ALAT-stegringar eller till och med levertoxicitet hos kvinnliga patienter som behandlas med etinylestradiol-baserade orala preventivmedel kan inte uteslutas. En uppdatering av produktinformationen anses därför berättigad.

Produktinformationen bör uppdateras för att inkludera alla hepatit C-virus antivirala läkemedel med en kontraindikation för samtidig användning av etinylestradiol.

Samtliga innehavare av godkännande för försäljning uppmanas att uppdatera avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5 i sin produktinformation, samt avsnitt 2 och 4 i bipacksedeln.

Slutsatsen att östrogener kan inducera eller förvärra angioödem, inte bara hos kvinnor med ärftligt angioödem utan även hos kvinnor med förvärvat angioödem, är baserad på fyra studier som undersöker inverkan av exogena östrogener och risk för att utveckla icke-ärftligt angioödem. Det anses därför vara lämpligt att uppdatera informationen gällande angioödem. Alla innehavare av godkännande för försäljning uppmanas att uppdatera avsnitt 4.4 och 4.8 i produktinformationen och avsnitt 2 och 4 i bipacksedeln.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för etinylestradiol/levonorgestrel anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller etinylestradiol/levonorgestrel är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller etinylestradiol/levonorgestrel för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna standpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

<Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text ~~genomstruken~~)>

Produktresumé

- Avsnitt 4.3

En kontraindikation bör läggas till/revideras enligt följande:

<Produktnamn> är kontraindicerat vid samtidig behandling med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ~~och~~ dasabuvir, **glekaprevir/pibrentasvir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (se avsnitt 4.4 och 4.5).

- Avsnitt 4.4

En varning bör läggas till/revideras enligt följande:

Transaminasstegring

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, sågs en alanintransaminasstegring (ALAT) som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiolinnehållande läkemedel, såsom kombinerade preventivmedel (CHCs). **ALAT-stegringar har också observerats med HCV antivirala läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (se avsnitt 4.3 och 4.5).

En varning bör läggas till/revideras enligt följande:

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.

- Avsnitt 4.5

Texten bör läggas till/revideras enligt följande:

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig behandling med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, **glekaprevir/pibrentasvir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** kan öka risken för alanintransaminasstegring (ALAT) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Därför måste patienter som behandlas med <produktnamn> byta till ett alternativt preventivmedel (t.ex. endast gestagen-innehållande preventivmedel eller icke hormonella metoder) innan ~~den~~ **dess**a behandling **ar** påbörjas. Behandling med <Produktnamn> kan påbörjas igen 2 veckor efter att **dess**a kombinationsbehandling **en** avslutats.

- Avsnitt 4.8

Texten bör läggas till/revideras enligt följande:

Text under den tabellerade listan över biverkningar:

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du använder <Produktnamn>

Använd inte <produktnamn>:

Använd inte <produktnamn> om du har hepatit C och behandlas med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ~~o~~o~~e~~o~~e~~dasabuvir, glekaprevir/pibrentasvir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se även avsnitt ”Andra läkemedel och <produktnamn>”).

Tala om för läkare om något av följande tillstånd gäller dig.

Om tillståndet uppstår eller försämras när du använder <produktnamn>, ska du också kontakta läkare.

- = Kontakta omedelbart läkare om du får symtom på angioödem, såsom svullnad av ansikte, tunga och/eller svalg och/eller svårigheter att svälja eller nässelutslag, eventuellt med andningssvårigheter. Produkter som innehåller östrogener kan orsaka eller förvärra symtom av ärftligt eller förvärvat angioödem.

Andra läkemedel och <produktnamn>

<Tala om för läkare eller apotekspersonal om du < tar> <använder>, nyligen har <tagit> <använt> eller kan tänkas <ta> <använda> andra läkemedel.>

Använd inte <produktnamn> om du har hepatit C och tar läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ~~o~~o~~e~~o~~e~~dasabuvir, glekaprevir/pibrentasvir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, eftersom ~~de~~behandling med dessa produkter kan leda till förhöjda levervärden (förhöjning av leverenzymet alanintransaminas (ALAT)). Läkaren kommer förskriva ett annat preventivmedel innan behandlingen med denna läkemedelskombination påbörjas. <Produktnamn> kan påbörjas igen cirka 2 veckor efter att behandlingen avslutats. Se avsnitt ”Använd inte <produktnamn>”.

4. Eventuella biverkningar

Allvarliga biverkningar

Kontakta omedelbart läkare om du får något av följande symtom på angioödem: svullnad av ansikte, tunga och/eller svalg och/eller svårigheter att svälja, nässelutslag, eventuellt med ~~o~~o~~e~~o~~e~~ andningssvårigheter (se även avsnittet ” Varningar och försiktighet”).

Bilaga III

Villkor för godkännande för försäljning

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	December 2019 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	26 januari 2020
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	26 mars 2020