

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena 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 levonorgestrel/etinylestradiol, etinylestradiol (kombinationsförpackning) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga data i litteraturen om risken för förvärvat angioödem associerat med användning av orala kombinerade preventivmedel och mot bakgrund av en rimlig verkningsmekanism, anser den ledande medlemsstaten att det finns åtminstone en rimlig möjlighet till ett kausalt samband mellan levonorgestrel/etinylestradiol, etinylestradiol (kombinationsförpackning) och förvärvat angioödem. Den ledande medlemsstaten drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller levonorgestrel/etinylestradiol, etinylestradiol (kombinationsförpackning), i linje med PRAC:s rekommendation för etinylestradiol/levonorgestrel (PSUSA/00001309/201904), ska ändras enligt nedanstående.

Mot bakgrund av tillgängliga data från klinisk(a) studie(r) om risken vid samtidig behandling med etinylestradiol och de HCV antivirala läkemedlen **glekaprevir/pibrentasvir** och mot bakgrund av en rimlig verkningsmekanism, anser den ledande medlemsstaten att det finns åtminstone en rimlig möjlighet till ett kausalt samband mellan samtidig behandling med etinylestradiol och de HCV antivirala läkemedlen **glekaprevir/pibrentasvir** och förhöjda transaminasvärden. Den ledande medlemsstaten drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller levonorgestrel/etinylestradiol, etinylestradiol (kombinationsförpackning), i linje med PRAC:s rekommendation för etinylestradiol/levonorgestrel (PSUSA/00001309/201904), ska ändras enligt nedanstående.

Uppdatering av avsnitt 4.4 och 4.8 i produktresumén för att lägga till en varning för angioödem. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

Uppdatering av avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5 i produktresumén för att lägga till/revidera en kontraindikation för direktverkande antivirala medel. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för levonorgestrel/etinylestradiol, etinylestradiol (kombinationsförpackning) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller levonorgestrel/etinylestradiol, etinylestradiol (kombinationsförpackning) 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 levonorgestrel/etinylestradiol, etinylestradiol (kombinationsförpackning) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMDh att berörd medlemsstat och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

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~~ **dessa** behandlingar påbörjas. Behandling med <Produktnamn> kan påbörjas igen 2 veckor efter att **dessa** kombinationsbehandlingar 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, ~~och~~ 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, ~~och~~ dasabuvir, **glekaprevir/pibrentasvir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir**, eftersom ~~det~~ 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, eller nässelutslag, eventuellt med andningssvårigheter (se även avsnittet ” Varningar och försiktighet”).

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2020 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	01/11/2020
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	31/12/2020