

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro ethinylestradiol/levonorgestrel byly přijaty tyto vědecké závěry:

Ve studii fáze 1 u zdravých dobrovolníků bylo pozorováno klinicky významné zvýšení jaterních enzymů a podle informací o přípravku je použití ethinylestradiolu kontraindikováno pro glekaprevir/pibrentasvir (Maviret). Dále je třeba zmínit, že léčebné režimy obsahující ethinylestradiol byly zakázány v klinických studiích fáze 2 a 3 s přípravkem Maviret, kvůli obavám ze zvýšení ALT. U této kombinace se proto neočekávají další klinické údaje a potenciálně zvýšené riziko klinicky významného zvýšení ALT nebo dokonce hepatotoxicity u pacientek užívajících perorální antikoncepci na bázi ethinylestradiolu nelze v reálném životě vyloučit. Proto je aktualizace informace o přípravku považována za opodstatněnou.

Informace o přípravku by měla být aktualizována tak, aby zahrnovala všechna antivirotika proti hepatitidě C s kontraindikací týkající se souběžného použití ethinylestradiolu.

Všichni držitelé rozhodnutí o registraci jsou vyzváni, aby aktualizovali informace o přípravcích v bodech 4.3, 4.4 a 4.5 a příbalové informace v bodech 2 a 4.

Na základě čtyř studií zkoumajících dopad exogenního estrogenu a riziko rozvoje nedědičného angioedému se dospělo k závěru, že estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit angioedém nejen u žen s vrozeným angioedémem, ale také u žen se získaným angioedémem. Proto se považuje za vhodné aktualizovat znění textů týkajících se angioedému. Všichni držitelé rozhodnutí o registraci jsou vyzváni, aby aktualizovali informace o přípravcích v bodech 4.4 a 4.8 a příbalové informace v bodech 2 a 4.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ethinylestradiolu/levonorgestrelu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících ethinylestradiol/levonorgestrel zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem ethinylestradiolu/levonorgestrelu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvážili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.3

Kontraindikace má být přidána/upravena následujícím způsobem:

<Název přípravku> je kontraindikovaný při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, a dasabuvir, **glekaprevir/pibrentasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (viz bod 4.4 a bod 4.5).

- Bod 4.4

Upozornění má být přidáno/upraveno následujícím způsobem:

Zvýšení hladiny ALT

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu, došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). **Zvýšení ALT bylo také pozorováno u antivirotik používaných k léčbě virové hepatitidy C obsahujících glekaprevir/pibrentasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (viz body 4.3 a 4.5).

Upozornění má být přidáno/upraveno následujícím způsobem:

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky vrozeného a získaného angioedému.

- Bod 4.5

Text má být přidán/upraven následujícím způsobem:

Farmakodynamické interakce

Současné podávání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu, **glekaprevir/pibrentasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz body 4.3 a 4.4).

Proto je třeba uživatelky přípravku <název přípravku> před zahájením léčby **těmito** ~~účetem~~ ~~kombinovaných~~ léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek <název přípravku> je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby **těmito** ~~účetem~~ ~~kombinovaným~~ léčebnými režimy.

- Bod 4.8

Text má být přidán/upraven následujícím způsobem:

Text pod tabulkovým výčtem nežádoucích účinků:

Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky vrozeného a získaného angioedému.

Příbalová informace

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat
Neužívejte přípravek [název přípravku]**

Neužívejte přípravek <název přípravku>, pokud máte hepatitidu C (zánět jater) a užíváte léčivé přípravky obsahující ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, a-dasabuvir, **glekaprevir/pibrentasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (viz bod Další léčivé přípravky a přípravek <název přípravku>).

Informujte svého lékaře, pokud se Vás týká některý z následujících stavů.

Pokud se stav vyvine nebo se zhorší během užívání přípravku [název přípravku], měla byste také informovat svého lékaře.

- **Pokud se u Vás objeví příznaky angioedému jako například otok obličeje, jazyka a/nebo hrdla a/nebo obtíže při polykání nebo kopřivka s obtížemi při dýchání, ihned vyhledejte lékaře. Přípravky obsahující estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky vrozeného a získaného angioedému.**

Další léčivé přípravky a přípravek [název přípravku]

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek <název přípravku>, pokud máte hepatitidu C (zánět jater) a užíváte léčivé přípravky obsahující ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, a-dasabuvir, **glekaprevir/pibrentasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir**, protože **tyto přípravky** mohou způsobit zvýšení hodnot funkčních jaterních testů (zvýšení jaterního enzymu ALT).

Před začátkem léčby těmito léčivými přípravky Vám lékař předepíše jiný typ antikoncepce. Přípravek <název přípravku> můžete opět začít užívat přibližně 2 týdny po ukončení této léčby (viz bod Neužívejte přípravek <název přípravku>).

4. Možné nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky

Okamžitě vyhledejte lékaře, pokud se u Vás objeví některý z následujících příznaků angioedému: otok obličeje, jazyka a /nebo hrdla a/nebo obtíže při polykání nebo kopřivka s obtížemi při dýchání (viz také bod „Upozornění a opatření“).

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v prosinci 2019
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	26.1.2020
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	26.3.2020