

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para levonorgestrel/etinilestradiol, las conclusiones científicas son las siguientes:

En un estudio de fase I con voluntarios sanos se han observado elevaciones clínicamente relevantes de enzimas hepáticas y según la información de producto de glecaprevir/pibrentasvir (Maviret) el uso de etinilestradiol está contraindicado. Además, en los ensayos clínicos de fase II y III de Maviret se observa que las pautas con medicamentos que contienen etinilestradiol fueron medicación prohibida, debido a la preocupación por el aumento de alanina aminotransferasa (ALT). Por lo tanto, no se esperan más datos clínicos con esta combinación y no se puede descartar un aumento potencial del riesgo de elevaciones de ALT clínicamente significativas o incluso de hepatotoxicidad en pacientes mujeres que reciben en la vida real anticoncepción oral con etinilestradiol. Por lo tanto, se considera justificada una actualización de la información de producto.

La información de producto se debe actualizar para incluir en todos los medicamentos antivirales del virus de la hepatitis C una contraindicación con respecto al uso concomitante de etinilestradiol.

Se solicita a todos los TACs que actualicen las secciones 4.3, 4.4 y 4.5 de la ficha técnica, así como las secciones 2 y 4 del prospecto.

Con base en cuatro estudios que investigaron el impacto del estrógeno exógeno y el riesgo de desarrollar angioedema no hereditario, se concluye que los estrógenos pueden inducir o agravar el angioedema, no solo en mujeres con angioedema hereditario, sino también en mujeres con angioedema adquirido. Por lo tanto, se considera apropiado actualizar la información relativa al angioedema. Se solicita a todos los TACs que actualicen la sección 4.4 y 4.8 de la ficha técnica, así como la sección 2 y 4 del prospecto.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para levonorgestrel/etinilestradiol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) levonorgestrel/etinilestradiol no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen levonorgestrel/etinilestradiol y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.3

La contraindicación se debe añadir/revisar de la siguiente manera:

[Nombre del producto] está contraindicado en el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, ~~y~~ dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (ver secciones 4.4 y 4.5).

- Sección 4.4

La advertencia se debe añadir/revisar de la siguiente manera:

Alanina aminotransferasa elevada

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol combinado como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). **Las elevaciones de alanina aminotransferasa también se han observado con los medicamentos antivirales del virus de la hepatitis C que contienen glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (ver secciones 4.3 y 4.5).

La advertencia se debe añadir/revisar de la siguiente manera:

Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

- Sección 4.5

El texto se debe añadir/revisar de la siguiente manera:

Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, **glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir**, puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4). Por tanto, las mujeres que tomen [nombre del producto] deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con ~~esta combinación de estos~~ medicamentos. [Nombre del producto] puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con ~~esta combinación~~ ~~estos de~~ medicamentos.

- Sección 4.8

El texto se debe añadir/revisar de la siguiente manera:

Texto a incluir debajo de la lista tabulada de reacciones adversas:

Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar [nombre del producto]

No use [nombre del producto]

No use [nombre del producto] si tiene hepatitis C y está tomando medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, ~~y~~ dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (ver también la sección “Toma de [nombre del producto] con otros medicamentos”).

Informe a su médico si sufre cualquiera de las siguientes afecciones.

Si la afección se desarrolla o empeora mientras está usando [nombre del producto], también debe informar a su médico.

- **Si experimenta síntomas de angioedema como hinchazón de la cara, lengua y/o garganta, y/o dificultad para tragar o urticaria con posible dificultad para respirar, contacte con un médico de forma inmediata. Los productos que contienen estrógenos pueden causar o empeorar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.**

Toma de [nombre del producto] con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No tome [nombre del producto] si usted tiene Hepatitis C y está tomando medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, ~~y~~ dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ya que estos medicamentos** pueden producir aumentos en los resultados de pruebas hepáticas (aumento de la enzima hepática ALT).

Su médico le prescribirá otro tipo de anticonceptivo antes de comenzar el tratamiento con estos medicamentos.

[Nombre del producto] se puede volver a tomar aproximadamente 2 semanas después de la finalización de este tratamiento. Consulte la sección "No use [nombre del producto]".

4. Posibles efectos adversos

Efectos adversos graves

Contacte con un médico de forma inmediata si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas de angioedema: hinchazón de la cara, lengua y/o garganta, y/o dificultad para tragar o urticaria con posible dificultad para respirar (ver también sección “Advertencias y precauciones”).

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de diciembre 2019
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	26/01/2020
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	26/03/2020