

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per etinilestradiolo / levonorgestrel, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Un aumento clinicamente rilevante degli enzimi epatici è stato osservato in uno studio di fase 1 con volontari sani e l'uso di etinilestradiolo è controindicato secondo le informazioni del prodotto per glecaprevir/pibrentasvir (Maviret). E' stato ulteriormente evidenziato che i regimi contenenti etinilestradiolo erano stati vietati negli studi clinici di Fase 2 e 3 di Maviret, a causa delle problematiche legate all'aumento delle ALT. Non sono pertanto attesi ulteriori dati clinici con questa combinazione, e un potenziale aumento del rischio di un incremento di ALT clinicamente significativo o anche epatotossicità in pazienti donne che ricevono una contraccettione orale a base di etinilestradiolo non può perciò essere escluso nella pratica clinica. Si considera pertanto necessario un aggiornamento delle informazioni del prodotto.

Le informazioni del prodotto devono essere aggiornate per includere tutti gli antivirali del virus dell'epatite C con una controindicazione riguardo l'uso concomitante dell'etinilestradiolo.

Tutti i titolari di AIC sono chiamati ad aggiornare i propri riassunti delle caratteristiche del prodotto ai paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5, così come il foglio illustrativo ai paragrafi 2 e 4.

Sulla base di quattro studi che hanno investigato l'impatto dell'estrogeno esogeno ed il rischio di sviluppare un angioedema non ereditario, è stato concluso che gli estrogeni possono indurre o esacerbare l'angioedema non solo in donne con angioedema ereditario, ma anche in donne con angioedema acquisito. Perciò è considerato appropriato aggiornare l'avvertenza riguardo l'angioedema. Tutti i titolari di AIC sono chiamati ad aggiornare il riassunto delle caratteristiche del prodotto ai paragrafi 4.4 e 4.8 ed il foglio illustrativo ai paragrafi 2 e 4.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su etinilestradiolo / levonorgestrel il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti etinilestradiolo / levonorgestrel sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti etinilestradiolo / levonorgestrel fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.3

Una controindicazione deve essere aggiunta/modificata come segue:

<nome del prodotto> è controindicato per l'uso concomitante con prodotti medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, e dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

- Paragrafo 4.4

Un'avvertenza deve essere inserita/modificata come segue:

Aumento di ALT

Durante gli studi clinici con pazienti in trattamento per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirin, si sono verificati aumenti delle transaminasi (ALT) più alti di 5 volte il normale limite superiore (ULN) in modo significativamente più frequente in donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come contraccettivi ormonali combinati (COC). **L'aumento di ALT è stato anche osservato con prodotti medicinali antivirali anti HCV contenenti glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Un'avvertenza deve essere inserita/modificata come segue:

Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.

- Paragrafo 4.5

Il testo deve essere aggiunto/modificato come segue:

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir con o senza ribavirin, **glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** può aumentare il rischio di aumento delle ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Perciò, le utilizzatrici di <nome del prodotto> devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (esempio contraccettivo con solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con ~~questo~~ questi regimie di associazione. Il trattamento con <nome del prodotto> può essere ripreso 2 settimane dopo la fine del trattamento con questi regimi ~~tale regime di associazione~~.

- Paragrafo 4.8

Il testo deve essere aggiunto/modificato come segue:

Testo sotto la lista tabulata delle reazioni avverse:

Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere [nome del prodotto]

Non <prenda> <usi> X

Non usi <nome del prodotto> se ha l'epatite C e se sta assumendo medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (vedere anche il paragrafo Altri medicinali e <nome del prodotto>).

Informi il medico se una qualsiasi delle seguenti condizioni si applica al suo caso.

Se questa condizione compare o peggiora mentre sta prendendo [nome del prodotto], deve informare il medico.

- **Se nota sintomi di angioedema come gonfiore del viso, della lingua e/o della faringe e/o difficoltà a deglutire o orticaria con difficoltà di respirazione, contatti immediatamente un medico. I prodotti contenenti estrogeni possono causare o peggiorare i sintomi dell'angioedema ereditario o acquisito.**

Altri medicinali e [nome del prodotto]

Informi il medico o il farmacista se sta <assumendo> <usando>, ha recentemente <assunto> <usato> o potrebbe <assumere> <usare> qualsiasi altro medicinale.

Non usi <nome del prodotto> se ha l'epatite C e se sta assumendo medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir**, poiché ~~questo~~ **questi prodotti** possono causare aumenti nei risultati del test ematico della funzionalità epatica (aumento dell'enzima epatico ALT).

Il medico le prescriverà un altro tipo di contraccettivo prima di iniziare il trattamento con questi medicinali.

<nome del prodotto> può essere ripreso circa 2 settimane dopo il completamento di questo trattamento. Vedere il paragrafo "Non usi <nome del prodotto>".

4. Possibili effetti indesiderati

Effetti indesiderati gravi

Contatti immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi dell'angioedema: gonfiore del viso, della lingua e/o della faringe e/o difficoltà a deglutire o orticaria con possibile difficoltà di respirazione (vedere anche "Avvertenze e precauzioni").

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di Dicembre 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	26 gennaio 2020
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	26 marzo 2020