

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para etinilestradiol/levonorgestrel, as conclusões científicas são as seguintes:

Foi observado um aumento clinicamente relevante das enzimas hepáticas num estudo de fase 1 com voluntários saudáveis e o uso de etinilestradiol é contraindicado de acordo com a informação do produto para glecaprevir/pibrentasvir (Maviret). Note-se, ainda, que os regimes contendo etinilestradiol foram proibidos nos ensaios clínicos de Fase 2 e 3 do Maviret, devido às preocupações com as elevações da ALT. Assim, não são esperados dados clínicos adicionais com esta combinação e, um risco potencialmente maior dum aumento clinicamente significativo da ALT ou mesmo hepatotoxicidade em doentes do sexo feminino que recebem contraceção oral à base de etinilestradiol, não pode, portanto, ser descartado na vida real. Uma atualização da informação do produto é, portanto, justificada.

A informação do produto deve ser atualizada para incluir todos os antivirais do vírus da hepatite C com uma contraindicação em relação ao uso concomitante de etinilestradiol.

Todos os titulares de AIM devem atualizar a informação do produto, secções 4.3, 4.4 e 4.5, bem como as secções 2 e 4 do folheto informativo.

Com base em quatro estudos que investigam o impacto do estrogénio exógeno e o risco de desenvolvimento de angioedema não hereditário, conclui-se que os estrogénios podem induzir ou exacerbar o angioedema não apenas em mulheres com angioedema hereditário, mas também em mulheres com angioedema adquirido. Portanto, considera-se apropriado atualizar a redação referente ao angioedema. Solicita-se a todos os titulares de AIM que atualizem a informação do produto, secções 4.4. e 4.8 e folheto informativo, secções 2 e 4.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a etinilestradiol/levonorgestrel, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) etinilestradiol/levonorgestrel se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm etinilestradiol/levonorgestrel estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.3

Contraindicações que devem ser adicionadas/revistas da seguinte maneira:

<nome do medicamento> está contraindicado para utilização concomitante com medicamentos que contenham ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver secções 4.4 e 4.5).

- Secção 4.4

Uma advertência deve ser adicionada/revista da seguinte maneira:

ALT elevadas

Durante os ensaios clínicos com doentes tratados com infecções pelo vírus da hepatite C (VHC) com medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina, ocorreram com maior frequência elevações das transaminases (ALT) superiores a 5 vezes o limite superior do normal (LSN), em mulheres que usam medicamentos contendo etinilestradiol como contraceptivos hormonais combinados (CHCs). ALT elevadas também foram observadas com medicamentos anti-virais de HCV contendo glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver secções 4.3 e 4.5).

Uma advertência deve ser adicionada/revista da seguinte maneira:

Estrógenos exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido.

- Secção 4.5

Interações Farmacodinâmicas

A utilização concomitante com medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, com e sem ribavirina, glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, pode aumentar o risco de elevações de ALT (ver secções 4.3 e 4.4).

Portanto, as utilizadoras de <nome do medicamento> devem mudar para um método de contraceção alternativo (por exemplo, métodos contraceptivos apenas com progestagénios ou métodos não hormonais) antes de iniciar a terapêutica com este regime ~~de combinação~~ de medicamentos. <nome do medicamento> pode ser reiniciado 2 semanas após a conclusão do tratamento com este regime ~~combinado~~ de medicamentos.

- Secção 4.8

Texto que deve ser adicionado/revisto da seguinte maneira:

Estrógenos exógenos podem induzir ou agravar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido.

Folheto Informativo

2. O que precisa de saber antes de tomar <nome do medicamento>:

Não utilize <nome do medicamento>:

Não utilize <nome do medicamento> se tiver hepatite C e estiver a tomar medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, e-dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (ver também a secção “Outros medicamentos e <nome do medicamento>”).

Fale com o seu médico se alguma das situações seguintes se aplicar a si.

Se alguma destas situações lhe aparecer pela primeira vez ou piorar enquanto toma <nome do medicamento>, deve contactar o seu médico.

- Se sentir sintomas de angioedema, como rosto, língua e/ou garganta inchados e/ou dificuldade em engolir ou urticária potencialmente com dificuldade em respirar, entre em contato com um médico imediatamente. Os produtos que contêm estrogénio podem causar ou piorar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido.

Outros medicamentos e <nome do medicamento>

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não utilize <nome do medicamento> se tiver hepatite C e estiver a tomar medicamentos contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, e-dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** uma vez que **estes medicamentos podem** causar aumento dos resultados nos exames sanguíneos da função hepática (aumento da enzima hepática ALT).

O seu médico irá prescrever-lhe outro tipo de contraceptivo antes de começar o tratamento com estes medicamentos.

<nome do medicamento> pode ser reiniciado aproximadamente 2 semanas após a conclusão deste tratamento. Ver secção “Não utilize <nome do medicamento>”.

(...)

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Efeitos indesejáveis graves

Contate imediatamente um médico se tiver algum dos seguintes sintomas de angioedema: rosto, língua e/ou garganta inchados e/ou dificuldade em engolir ou urticária potencialmente com dificuldade em respirar (consulte também a secção “Advertências e precauções”).

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de Dezembro de 2019
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	26 de Janeiro de 2020
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	26 de Março de 2020