

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru etinilestradiol/levonorgestrel, concluziile științifice sunt următoarele:

Creșteri relevante din punct de vedere clinic ale valorilor enzimelor hepatice au fost observate într-un studiu de fază 1 cu voluntari sănătoși, iar utilizarea etinilestradiol este contraindicată conform informațiilor despre produs pentru glecaprevir / pibrentasvir (Maviret). În continuare, se menționează că regimurile care conțin etinilestradiol au fost medicamente interzise în studiile clinice de faza 2 și 3 ale Maviret, din cauza îngrijorării referitoare la creșterea valorilor ALT. Prin urmare, nu sunt așteptate alte date clinice cu această combinație și, prin urmare, nu poate fi exclus în viața reală un risc potențial crescut de creșteri ale valorilor ALT semnificative din punct de vedere clinic sau chiar hepatotoxicitate la pacienții de sex feminin care primesc contracepție orală pe bază de etinilestradiol. Prin urmare, o actualizare a informațiilor despre produs este considerată necesară.

Informațiile despre produs trebuie actualizate pentru a include toate medicamentele antivirale utilizate în tratamentul hepatitei cu virus C, cu adăugarea contraindicației cu privire la utilizarea concomitentă de etinilestradiol.

Tuturor DAPP li s-a solicitat să-și actualizeze informațiile despre produs la punctele 4.3., 4.4 și 4.5, precum și în prospect la punctele 2 și 4.

Pe baza a patru studii în cadrul cărora s-a investigat impactul estrogenului exogen și riscul de a dezvolta angioedem non-ereditar, se concluzionează că estrogenii ar putea induce sau exacerba angioedemul nu numai la femeile cu angioedem ereditar, dar și la femeile cu angioedem dobândit. Prin urmare, se consideră oportun să se actualizeze formularea cu privire la angioedem. Tuturor DAPP li s-a solicitat să își actualizeze informațiile despre produs, punctele 4.4. și 4.8 și în prospect la punctele 2 și 4.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru etinilestradiol/levonorgestrel, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin etinilestradiol/levonorgestrel este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin etinilestradiol/levonorgestrel sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

<Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este ~~tăiat~~)>

<Rezumatul caracteristicilor produsului>

- Punctul 4.3

Contraindicația trebuie adăugată/ revizuită după cum urmează:

<denumire comercială> este contraindicat pentru administrarea concomitentă cu medicamentele care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, și-dasabuvir, **glecaprevir/pibrentasvir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** (vezi pct. 4.4. și 4.5)

- Punctul 4.4

Trebuie adăugată/ revizuită o atenționare după cum urmează:

Creșteri ale valorilor ALT

În timpul studiilor clinice, la pacienții tratați pentru infecții cu virusul hepatic C (VHC) cu medicamente care conțin ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir și dasabuvir cu sau fără ribavirin, valorile transaminazelor (ALT) au crescut de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale (LCVN) și au apărut semnificativ mai frecvent la femeile care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol, cum ar fi, contraceptivele hormonale combinate (CHCs). **Creșteri ale valorilor ALT au fost, de asemenea, observate și la administrarea concomitentă cu medicamente antivirale ale HVC care conțin glecaprevir / pibrentasvir și sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir** (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Trebuie adăugată/ revizuită o atenționare după cum urmează:

Estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului ereditar sau dobândit.

Punctul 4.5

Textul trebuie modificat/revizuit după cum urmează:

Interacțiuni farmacodinamice

Utilizarea concomitentă cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir cu sau fără ribavirin, **glecaprevir/pibrentasvir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** pot crește riscul de creșteri ale valorilor ALT (vezi pct. 4.3 și 4.4).

De aceea, pacientele care utilizează <denumire comercia> trebuie să treacă la o metodă contraceptivă alternativă (cum ar fi, contraceptivele cu conținut numai de progestogen sau metode contraceptive non-hormonale), înainte de începerea regimului de tratament cu **acest** medicament. <denumire comercia> poate fi reluat în două săptămâni după încheierea regimului de tratament cu **acest** de medicament.

- Punctul 4.8

Textul trebuie modificat/revizuit după cum urmează:

Textul din lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse:

Estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului ereditar sau dobândit.

<Prospect>

2. Ce trebuie să știți înainte să luați <denumire comercială>

Când nu trebuie să luați <denumire comercială>:

Nu utilizați <denumire comercială> dacă aveți hepatită C și luați medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir **and** sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi de asemenea <denumire comercială> împreună cu alte medicamente)

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații.

Dacă oricare dintre aceste situații apare sau se înrăutățește în timp ce utilizați [denumire comercială], adresați-vă întotdeauna medicului dumneavoastră.

- Dacă aveți simptome de angioedem, cum ar fi fața, limba și / sau gâtul umflate și / sau dificultăți de înghițire sau urticarie cu potențiale dificultăți de respirație, contactați imediat un medic. Produsele care conțin estrogeni pot provoca sau agrava simptomele angioedemului ereditar și dobândit.

[denumire comercială] împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați medicamente, ati utilizat recent sau urmează să utilizați medicamente.

Nu utilizați <denumire comercială> dacă aveți hepatită C și luați medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir **și** sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, deoarece aceste medicamente pot provoca creșteri ale rezultatelor testelor de sânge a funcției ficatului (creșterea enzimelor hepatice ALT).

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un alt tip de contraceptiv înainte de a începe tratamentul cu aceste medicamente. <denumire comercială> poate fi reluat în aproximativ 2 săptămâni de la finalizarea tratamentului. Vezi punctul "Nu luați <denumire comercială>".

4. Reacții adverse posibile

Reacții adverse serioase

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome ale angioedemului: fața, limbă și / sau gât umflate și / sau dificultăți de înghițire sau urticarie cu potențial de dificultate de respirație (vezi punctul „Atenționări și precauții”).

Anexa III
Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh Decembrie 2019
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	26 Ianuarie 2020
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	26 Martie 2020