

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 finale sullo studio imposto non interventistico sulla sicurezza, successivo all'immissione in commercio (*Post Authorisation Safety Study, PASS*), sui prodotti medicinali contenenti i principi attivi clormadinone acetato ed etinilestradiolo oggetto del rapporto finale di questo studio, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Tenuto conto dei risultati dello studio imposto non-interventistico PASS, denominato "Studio di coorte retrospettivo sul rischio di tromboembolia venosa" (*Retrospective Cohort Study on the Risk of Venous Thromboembolism*", RIVET-RCS), il PRAC ha concluso che il rischio di tromboembolia venosa (TEV) associato all'uso di contraccettivi ormonali combinati (COC) contenenti clormadinone acetato/etinilestradiolo debba essere riportato nelle informazioni sul medicinale di questi prodotti. Sulla base di questi risultati si stima che il rischio annuale di sviluppare una TEV sia di 6-9 casi su 10.000 donne che usano COC contenenti clormadinone acetato/etinilestradiolo. Questo dato va comparato con quello su 10.000 donne che assumono COC contenenti levonorgestrel, noretisterone, o norgestimato/etinilestradiolo (circa 5-7 donne svilupperanno una TEV in un anno) e con quello su 10.000 donne che non usano alcun COC (circa 2 svilupperanno una TEV in un anno).

Tenuto conto dei dati disponibili riguardanti il rapporto finale dello studio PASS, il PRAC ritiene che le informazioni sul medicinale e le condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio debbano essere, di conseguenza, modificate.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche riguardanti i risultati dello studio PASS sui medicinali contenenti clormadinone acetato/etinilestradiolo, oggetto del rapporto finale di questo studio, il CMDh giunge alla conclusione che il rapporto beneficio/rischio di tali medicinali 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 questo studio PASS.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto
(testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

[...]

L'uso di un qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV), rispetto al non uso. I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone, sono associati a un rischio inferiore di TEV. ~~Non è ancora noto in che modo il rischio associato a [nome prodotto] si confronti con questi prodotti a minor rischio.~~ **Altri COC contenenti clormadinone acetato/etinilestradiolo come [nome prodotto] possono aumentare il rischio di TEV di 1.25 volte rispetto ai COC contenenti levonorgestrel.** La decisione di usare un prodotto diverso da quelli associati ad un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato ai COC, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzino tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.

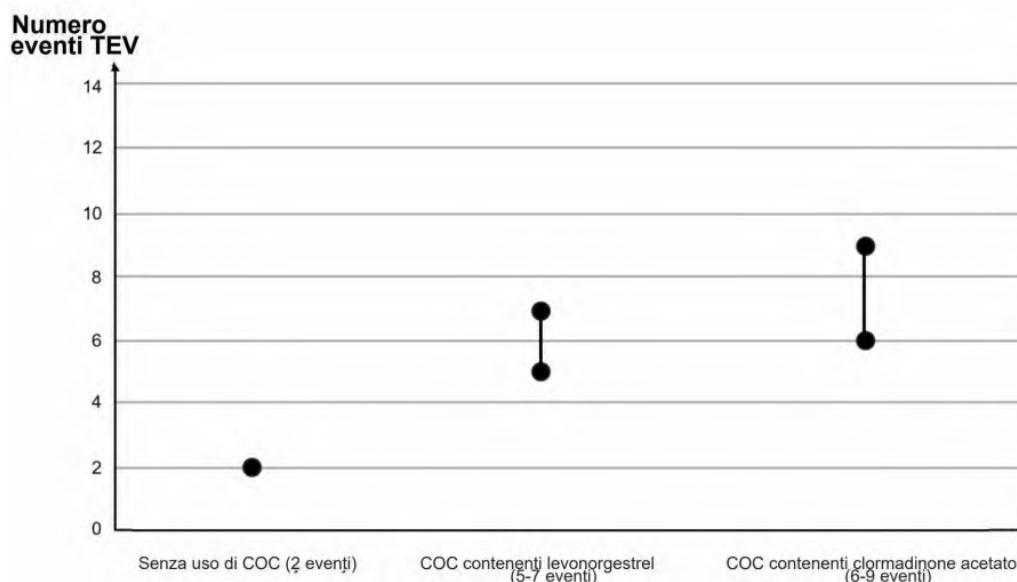
[...]

~~Su 10.000 donne che usano un COC contenente levonorgestrel, circa 6¹ svilupperanno una TEV in un anno.~~

~~Non è ancora noto come il rischio associato a COC contenenti clormadinone si confronti con il rischio associato a COC contenenti levonorgestrel.~~

Si stima che su 10.000 donne che usano COC contenenti clormadinone acetato, circa 6-9 donne svilupperanno una TEV in un anno. Questo dato va comparato con quello che su 10.000 donne che usano COC contenenti levonorgestrel circa 6¹ svilupperanno una TEV in un anno.

Numero di TEV su 10.000 donne in un anno



[...]

¹**Valore mediano dell'intervallo 5-7 per 10.000 donne/anno, basato su un rischio relativo di circa 2,3-3,6 dei COC contenenti levonorgestrel rispetto al non uso**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Paragrafo 2 - Cosa deve sapere prima di prendere [nome prodotto]

[...]

- Su 10.000 donne che non usano alcun contraccettivo ormonale combinato e che non sono in stato di gravidanza, circa 2 svilupperanno un coagulo sanguigno in un anno.
- Su 10.000 donne che usano un contraccettivo ormonale combinato contenente levonorgestrel, noretisterone o norgestimato, circa 5-7 svilupperanno un coagulo sanguigno, in un anno.
- ~~- Non è ancora noto in che modo il rischio di sviluppare un coagulo sanguigno con [nome prodotto] si confronti con il rischio associato a un contraccettivo ormonale combinato contenente levonorgestrel.~~
- **Su 10.000 donne che usano un contraccettivo ormonale combinato contenente clormadinone acetato, come [nome prodotto], circa 6-9 donne svilupperanno un coagulo sanguigno in un anno.**
- Il rischio che si formi un coagulo sanguigno dipende dalla sua storia personale medica (vedere sotto “Fattori che aumentano il rischio di formazione di un coagulo sanguigno”).

	Rischio di sviluppare un coagulo sanguigno in un anno
Donne che non usano una pillola/un cerotto/un anello ormonale combinato e che non sono in gravidanza	Circa 2 donne su 10.000
Donne che usano una pillola contraccettiva ormonale combinata contenente levonorgestrel, noretisterone o norgestimato	Circa 5-7 donne su 10.000
<u>Donne che usano [nome prodotto]</u>	Non ancora noto. <u>Circa 6-9 donne su 10.000</u>

Allegato III

Condizioni per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Modifiche da apportare ai termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti clormadinone acetato/etinilestradiolo oggetto del rapporto finale dello studio, imposto non-interventistico, PASS

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve rimuovere la seguente condizione (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Obbligo di condurre misure successive all'autorizzazione:

La seguente condizione relativa all'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rimossa una volta completata la procedura in oggetto:

~~“Per i COC contenenti clormadinone acetato: il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di COC contenenti clormadinone acetato deve effettuare uno studio post autorizzativo di sicurezza per confrontare il rischio di TEV con clormadinone acetato rispetto a levonorgestrel. Il protocollo di questo studio deve essere presentato al PRAC entro 6 mesi dalla notifica della decisione della Commissione Europea. Il report finale dello studio deve essere depositato entro la fine di dicembre 2018.”~~

Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che disponga di un piano di minimizzazione del rischio (*Risk Minimization Plan*, RMP), e non abbia ancora provveduto ad aggiornarlo, deve presentare un RMP aggiornato entro 6 mesi dalla finalizzazione di questa procedura al fine di:

- Rimuovere i riferimenti allo studio PASS di categoria I da tutto il RMP;
- Rimuovere il documento Domande e Risposte dalle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio (*Additional Risk Minimization Measure*, aRMM)

Allegato IV

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di gennaio 2024
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	10/03/2024
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	09/05/2024