

**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 farmaco vigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per levonorgestrel/etinilestradiolo, etinilestradiolo (confezione combinata), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base dei dati disponibili in letteratura sul rischio di angioedema acquisito associato all'uso di COC e, alla luce di un plausibile meccanismo d'azione, lo Stato Membro Leader ritiene che una relazione causale tra levonorgestrel/etinilestradiolo, etinilestradiolo (confezione combinata) e angioedema acquisito, sia almeno una ragionevole possibilità. Lo Stato Membro Leader ha concluso che, in linea con la raccomandazione del PRAC per etinilestradiolo/levonorgestrel (PSUSA/00001309/201904), le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti levonorgestrel/etinilestradiolo, etinilestradiolo (confezione combinata) debbano essere modificati come segue.

Sulla base dei dati disponibili dagli studi clinici sul rischio dell'uso concomitante di etinilestradiolo con l'antivirale di HCV **glecaprevir/pibrentasvir**, e alla luce di un plausibile meccanismo d'azione, lo Stato Membro Leader ritiene che una relazione causale tra l'uso concomitante di etinilestradiolo con l'antivirale di HCV **glecaprevir/pibrentasvir** e l'aumento di transaminasi, sia almeno una ragionevole possibilità. Lo Stato Membro Leader ha concluso che, in linea con la raccomandazione del PRAC per etinilestradiolo/levonorgestrel (PSUSA/00001309/201904), le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti levonorgestrel/etinilestradiolo, etinilestradiolo (confezione combinata) debbano essere modificati come segue.

Aggiornamento dei paragrafi 4.4 e 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto per aggiungere l'avvertenza riguardante l'angioedema. Il foglio illustrativo deve essere aggiornato di conseguenza.

Aggiornamento della sezione 4.3, 4.4 e 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto per aggiungere/modificare una controindicazione riguardante gli antivirali ad azione diretta. Il foglio illustrativo deve essere aggiornato di conseguenza.

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 levonorgestrel/etinilestradiolo, etinilestradiolo (confezione combinata), il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti levonorgestrel/etinilestradiolo, etinilestradiolo (confezione combinata) 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 levonorgestrel / e[RB1]tinilestradiolo, etinilestradiolo (confezione combinata) 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:

#### ALT aumentata

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 di 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>, prima di iniziare la terapia con ~~questo~~ questi regimie di associazione, devono passare ad un metodo contraccettivo alternativo (es., contraccezione con solo progestinico o metodi non ormonali). 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 quali gonfiore di viso, lingua e/o faringe e/o difficoltà di deglutizione 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 di viso, lingua e/o faringe e/o difficoltà di deglutizione 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 settembre 2020
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	01/11/2020
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	31/12/2020