

## **Vedlegg I**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

### **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten vedrørende den pålagte sluttrapporten fra ikke-intervensjonsstudien av sikkerhet etter markedsføring (PASS) for legemidlet/legemidlene som inneholder virkestoffene klormadinonacetat (CMA), etinyløstradiol (EE), og som er omtalt i sluttrapporten fra PASS-studien, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Basert på resultatene fra den pålagte PASS-studien «Retrospektiv kohortstudie om risiko for venøs tromboembolisme» (RIVET-RCS) konkluderte PRAC med at informasjon om risikoen for venøs tromboembolisme (VTE) ved bruk av klormadinonacetat/etinyløstradiol bør inkluderes i produktinformasjonen for kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (CHC) som inneholder CMA/EE. Basert på disse resultatene anslås det at den årlige risikoen for VTE hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder klormadinon/etinyløstradiol, er 6–9 tilfeller av VTE per 10 000 kvinner. Det kan sammenlignes med en årlig insidens på 5–7 tilfeller per 10 000 kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel, noretisteron eller norgestimat/etinyløstradiol, og 2 tilfeller av VTE per 10 000 kvinner som ikke bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

På grunnlag av tilgjengelige data i sluttrapporten fra PASS-studien har PRAC derfor vurdert det slik at det er nødvendig med endringer i produktinformasjonen og vilkårene for markedsføringstillatelsen.

CMDh er enig med PRACs vitenskapelige konklusjoner.

### **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene fra resultatene i studien for legemidlet (legemidler) som inneholder virkestoffene klormadinonacetat (CMA), etinyløstradiol (EE), og som er omtalt i sluttrapporten fra PASS-studien, mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidlene) nevnt ovenfor er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen. CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som er omtalt i sluttrapporten fra PASS-studien, skal endres.

## **Vedlegg II**

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**

**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen** (ny tekst er understreket og i **fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

- Pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

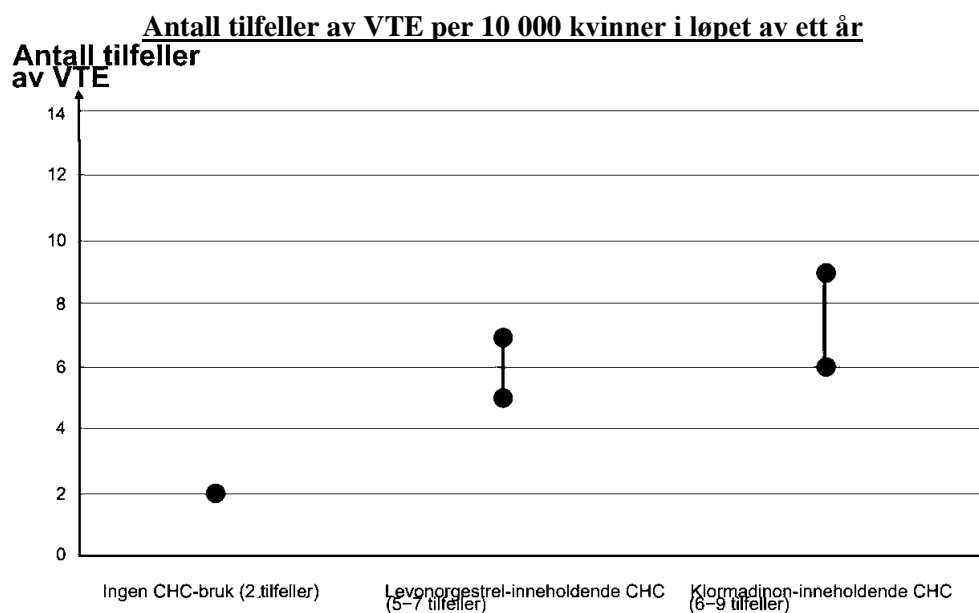
[...]

Bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler øker risikoen for venøs tromboembolisme (VTE) sammenlignet med ikke-bruk. Produkter som inneholder levonorgestrel, norgestimant eller noretisteron er forbundet med lavest risiko for VTE. ~~Det er foreløpig ikke kjent om risikoen forbundet med {Legemidlets navn} kan sammenlignes med disse produktene med lavere risiko.~~ **Andre CHC som inneholder klormadinon/etinyløstradiol, som for eksempel [Legemidlets navn], kan gi 1,25 ganger høyere risiko sammenlignet med LNG.** Beslutning om å bruke andre produkter enn de som er kjent for å gi lavest risiko for VTE, bør kun tas etter drøfting med kvinnen for å sikre at hun forstår VTE-risikoen forbundet med CHC, hvordan hennes nåværende risikofaktorer påvirker VTE-risikoen, og at VTE-risikoen er høyest det første året. Noe dokumentasjon viser også at risikoen øker når CHC startes på nytt etter en pause på 4 uker eller mer.

[...]

~~Av 10 000 kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel, vil cirka 6<sup>1</sup> utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Det er foreløpig ikke kjent hvor stor risikoen for venøs tromboembolisme er ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder klormadinon, sammenlignet med risikoen for venøs tromboembolisme ved kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel.~~

**Det anslås at av 10 000 kvinner som bruker CHC som inneholder klormadinon, vil 6–9 kvinner utvikle VTE i løpet av ett år. Det kan sammenlignes med ca. 6<sup>1</sup> tilfeller hos kvinner som bruker CHC som inneholder levonorgestrel.**



[...]

**<sup>1</sup> Midtpunktet i området 5–7 per 10 000 kvinner/år basert på relativ risiko for kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel versus ingen bruk på cirka 2,3- til 3,6**

**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget** (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

## Avsnitt 2 – Hva du må vite før du bruker [Legemidlets navn]

[...]

- Av 10 000 kvinner som ikke bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler og som ikke er gravide, vil cirka 2 utvikle blodpropp i løpet av ett år.

- Av 10 000 kvinner som bruker et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som inneholder levonorgestrel, noretisteron eller norgestimant, vil cirka 5–7 kvinner utvikle blodpropp i løpet av ett år. ~~Det er foreløpig ikke kjent om risikoen for blodpropp forbundet med [Legemidlets navn] kan sammenlignes med risikoen forbundet med et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som inneholder levonorgestrel.~~

**- Av 10 000 kvinner som bruker et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som inneholder klormadinon, for eksempel [Legemidlets navn], vil cirka 6–9 kvinner utvikle blodpropp i løpet av ett år.**

- Risikoen for å få blodpropp vil variere basert på din sykehistorie (se «Faktorer som øker risikoen for en blodpropp» nedenfor)

Videre i samme avsnitt foreslås også følgende endring:

	<b>Risiko for å utvikle blodpropp i løpet av ett år</b>
Kvinner som <b>ikke bruker</b> en kombinasjons-p-pille/p-plaster/p-ring og ikke er gravide	Cirka 2 av 10 000 kvinner
Kvinner som bruker en kombinasjons-p-pille som inneholder <b>levonorgestrel, noretisteron eller norgestimant</b>	Cirka 5–7 av 10 000 kvinner
<b><u>Kvinner som bruker [Legemidlets navn]</u></b>	Foreløpig ikke kjent <b><u>Cirka 6–9 av 10 000 kvinner</u></b>

### **Vedlegg III**

#### **Vilkår for markedsføringstillatelsen**

**Endringer som skal gjøres i vilkårene for markedsføringstillatelsen for legemiddel (legemidler) som inneholder virkestoffene klormadinonacetat (CMA), etinyløstradiol (EE), og som er omtalt i den pålagte sluttrapporten fra PASS-studien**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fjerne følgende vilkår (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

**Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon:**

Følgende vilkår i markedsføringstillatelsen kan slettes når den pågående prosedyren er avsluttet:

~~«For kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder klormadinon: MT-innehavere for CHC som inneholder klormadinon, bør utføre en sikkerhetsstudie etter godkjenning for å sammenligne risikoen for VTE med klormadinon/etinyløstradiol versus levonorgestrel/etinyløstradiol. Protokollen for denne studien skal leveres til PRAC innen 6 måneder etter at EU-kommisjonens beslutning er meddelt. Den endelige studierapporten skal leveres innen: Slutten av desember 2018.»~~

I tillegg skal MT-innehaver(e) som har en risikostyringsplan (RMP) på plass, og som ikke allerede har sendt inn en oppdatert RMP, gjøre dette innen 6 måneder etter at den nåværende prosedyren er avsluttet, for å ta opp følgende spørsmål:

- Fjerning av kategori I PASS fra alle deler av RMP
- Fjerning av spørsmål og svar-dokumentet som en risikominimeringsaktivitet (RMM).

## **Vedlegg IV**

### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**



## Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh-møte i januar
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	10. mars 2024
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	9. mai 2024