

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet (godkännandena)
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den ålagda icke-interventions-PASS-studien för läkemedlet/läkemedlen som innehåller den aktiva substansen klormadinonacetat (CMA), etinylestradiol (EE) och som berörs av slutrapporten från PASS-studien dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med beaktande av resultaten från den ålagda PASS-studien med titeln " Retrospective Cohort Study on the Risk of Venous Thromboembolism " (RIVET-RCS), drog PRAC slutsatsen att information om risken för VTE i samband med användning av klormadinon/etinylestradiol bör återspeglas i produktinformationen för CMA/EE innehållande kombinerade hormonella preventivmedel. Baserat på dessa resultat uppskattas den årliga risken för VTE hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller klormadinon/etinylestradiol till 6–9 VTE-fall per 10 000 kvinnor. Detta kan jämföras med en årlig incidens på 5–7 VTE-fall hos 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel, noretisteron eller norgestimol/etinylestradiol, och med 2 VTE-fall per 10 000 kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel.

Därför ansåg PRAC, mot bakgrund av tillgängliga data i slutrapporten från PASS-studien, att ändringar av produktinformationen och villkoren för godkännandet för försäljning var berättigade.

CMD(h) instämmer med PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna från studien för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen klormadinonacetat (CMA), etinylestradiol (EE) och beaktat slutrapporten från PASS-studien, anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som nämns ovan är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning av läkemedel som omfattas av slutrapporten från PASS-studien ska ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

- Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet

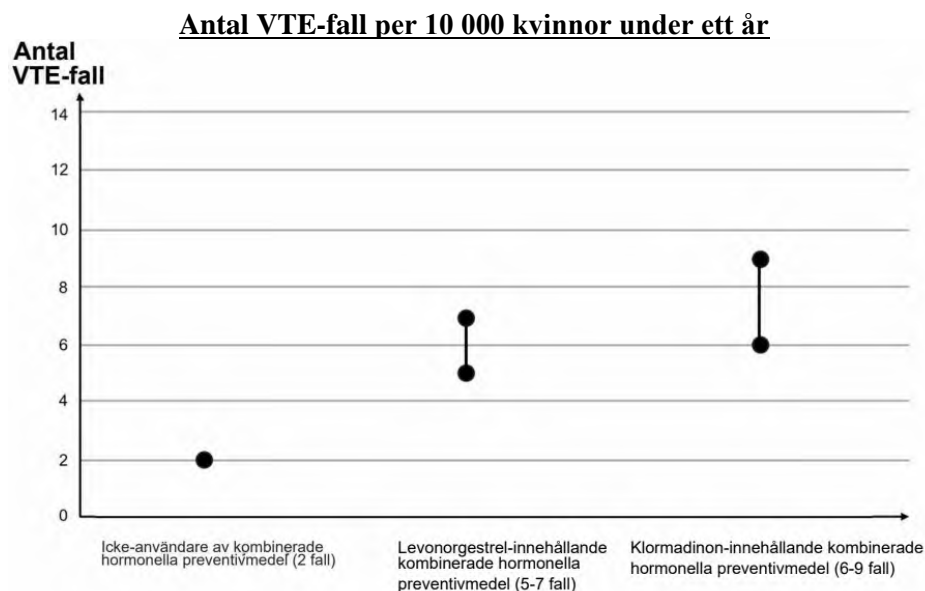
[...]

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel (CHC) ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimät eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. ~~Det är inte ännu känt hur risken med {Läkemedlets namn} jämförs med dessa produkter med lägre risk.~~ **Andra CHCer innehållande klormadinon/etinylestradiol såsom {Läkemedlets namn} kan ha en 1,25-faldigt ökad risk jämfört med LNG.** Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med CHC, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belegg för att risken är större när ett CHC används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.

[...]

~~Av 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel kommer cirka 6¹ att utveckla en VTE under ett år. Det är ännu inte känt hur hög risken är med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller klormadinon jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.~~

Det uppskattas att av 10 000 kvinnor som använder ett CHC som innehåller klormadinon kommer mellan 6 och 9 kvinnor att utveckla en VTE under ett år; detta kan jämföras med cirka 6¹ hos kvinnor som använder ett levonorgestrel-innehållande CHC.



[...]

¹Mittpunkt av intervallet 5-7 per 10 000 WY, baserat på en relativ risk för CHC som innehåller levonorgestrel jämfört med utebliven användning på cirka 2,3 till 3,6

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Avsnitt 2 - Vad du behöver veta innan du använder [Läkemedlets namn]

[...]

- Av 10 000 kvinnor som inte använder något kombinerat hormonellt preventivmedel och inte är gravida kommer cirka 2 att utveckla en blodpropp under ett år.
- Av 10 000 kvinnor som använder något kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel, noretiteron eller norgestimant kommer cirka 5–7 att utveckla en blodpropp under ett år.
- ~~Det är inte ännu känt hur risken för blodpropp med ~~{(Läkemedlets) namn}~~ jämförs med kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel.~~
- **Av 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller klormadinon, såsom [Läkemedlets namn], kommer cirka 6 och 9 kvinnor att utveckla en blodpropp under ett år.**
- Risken för att få en blodpropp kommer att variera beroende på din personliga medicinska historia (se "Faktorer som ökar risken för blodpropp" nedan)

Vidare i samma avsnitt föreslås även följande ändring:

	Risk att utveckla blodpropp under ett år
Kvinnor som inte använder något kombinerat hormonellt preventivmedel och inte är gravida	Cirka 2 av 10 000 kvinnor
Kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel, noretiteron eller norgestimant	Cirka 5–7 av 10 000 kvinnor
<u>Kvinnor som använder [Läkemedlets namn]</u>	ingen känd frekvens. <u>Cirka 6-9 av 10 000 kvinnor</u>

Bilaga III

Villkor för godkännande (godkännandena) för försäljning

Ändringar som ska göras av villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning av läkemedel som innehåller den aktiva substansen klormadinonacetat (CMA), etinylestradiol (EE) som berörs av slutrapporten från den ålagda icke-interventions-PASS-studien

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ta bort följande villkor (ny text understruken och i fetstil, raderad text genomstruken)

Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännandet:

Följande villkor för försäljningstillståndet kan tas bort när den nuvarande proceduren slutförs:

~~"För klormadinon innehållande kombinerade hormonella preventivmedel: Innehavarna av godkännande för försäljning av klormadinon innehållande CHC ska utföra en säkerhetsstudie efter godkännandet för att jämföra risken för VTE med klormadinon/etinyestradiol kontra levonorgestrel/etinyestradiol. Protokollet för denna studie ska skickas till PRAC inom 6 månader efter delgivningen av EC beslutet. Den slutliga studierapporten ska lämnas in senast: Slutet av december 2018."~~

Dessutom ska innehavare av godkännande för försäljning som har en RMP på plats och som inte redan har gjort det, skicka in en uppdaterad RMP inom 6 månader efter slutförandet av det nuvarande proceduren för att åtgärda följande skrivelser:

- Avlägsnande av kategori I PASS från alla delar av RMPn;
- Avlägsnande av fråge- och svardokumentet som aRMM.

Bilaga IV

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Januari CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	10/03/2024
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	09/05/2024