

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport af ikkeinterventions-sikkerhedsundersøgelsen i PASS-slutrapporten for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende det aktive stof chlormadinonacetat (CMA), ethinylestradiol (EE) og omfattet af PASS-slutrapporten er de videnskabelige konklusioner følgende:

I betragtning af resultaterne fra det pålagte PASS med titlen "Retrospective Cohort Study on the Risk of Venous Thromboembolism" (RIVET-RCS), konkluderede PRAC, at information om risikoen for VTE forbundet med brug af chlormadinon/ethinylestradiol bør afspejles i produktinformationen for hormonelle kombinationspræventionsmidler indeholdende CMA/EE. Baseret på disse resultater er den årlige risiko for VTE hos kvinder, der bruger hormonelle kombinationspræventionsmidler indeholdende chlormadinon/ethinylestradiol, estimeret til 6-9 VTE-tilfælde pr. 10.000 kvinder. Dette skal sammenlignes med en årlig forekomst på 5-7 VTE-tilfælde hos 10.000 kvinder, der bruger hormonelle kombinationspræventionsmidler, indeholdende levonorgestrel, norethisteron eller norgestimat/ethinylestradiol, og med 2 VTE-tilfælde pr. 10.000 kvinder, der ikke bruger et hormonelt kombinationspræventionsmiddel.

I lyset af tilgængelige data vedrørende den afsluttende PASS-undersøgelserapport, mener PRAC derfor, at ændringer i produktinformationen og betingelserne for markedsføringstilladelsen er berettiget.

CMDh er enig i PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for lægemidlet/lægemidlerne, indeholdende det aktive stof chlormadinonacetat (CMA), ethinylestradiol (EE) og omfattet af den afsluttende PASS-rapport, er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne nævnt ovenfor forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er af den opfattelse, at markedsføringstilladelsen/tilladelserne for de produkter, der er omfattet af denne afsluttende PASS-rapport, bør ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

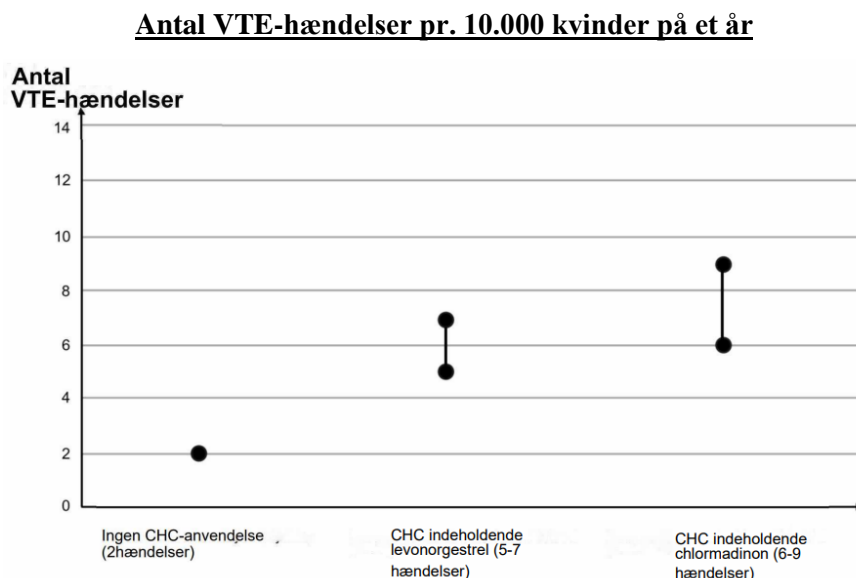
- Afsnit 4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

[...]

Brug af hormonelle kombinationspræventionsmidler øger risikoen for VTE sammenlignet med ingen brug. Præparater indeholdende levonorgestrel, norgestimater eller norethisteron, er forbundet med den laveste risiko for VTE. ~~Det vides endnu ikke, hvordan risikoen med {lægemidlets (sær)navn} er sammenlignet med disse produkter med lavere risiko.~~ **Risikoniveauet for andre hormonelle kombinationspræventionsmidler indeholdende chlormadinon/ethinylestradiol, som f.eks. {lægemidlets (sær)navn}, kan have en op til 1,25 gange større risiko sammenlignet med levonorgestrel.** Beslutningen om at anvende et andet præparat end et præparat med den laveste risiko for VTE bør først træffes efter en samtale med kvinden, så det sikres, at hun forstår risikoen for VTE med hormonelle kombinationspræventionsmidler, hvordan hendes aktuelle risikofaktorer påvirker denne risiko, og at hendes risiko for VTE er størst i det første år, hvor præparatet anvendes. Der er også nogen evidens for, at risikoen øges, når et hormonelt kombinationspræventionsmiddel genstartes efter en pause på 4 uger eller mere.

[...]

Det vurderes, at ud af 10.000 kvinder, der bruger et hormonelt kombinationspræventionsmiddel indeholdende chlormadinon, vil mellem 6 og 9 kvinder i løbet af et år udvikle en VTE. Dette svarer til omkring 6 hos kvinder, der bruger et levonorgestrelholdigt hormonelt kombinationspræventionsmiddel.



[...]

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i indlægssedlen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Punkt 2: Det skal du vide, før du begynder at bruge {lægemidlets (sær)navn}

[...]

- Ud af 10.000 kvinder, der ikke bruger et hormonelt kombinationspræventionsmiddel, og som ikke er gravide, vil ca. 2 kvinder udvikle en blodprop i løbet af et år.

- Ud af 10.000 kvinder, der bruger et hormonelt kombinationspræventionsmiddel indeholdende levonorgestrel, norethisteron eller norgestimat, vil ca. 5-7 kvinder udvikle en blodprop i løbet af et år.

Det vides endnu ikke, hvordan risikoen for en blodprop med {lægemidlets (sær)navn} er sammenlignet med risikoen ved et hormonelt kombinationspræventionsmiddel, der indeholder levonorgestrel

- Ud af 10.000 kvinder, der bruger et hormonelt kombinationspræventionsmiddel, der indeholder chlormadinon, såsom [lægemidlets (sær)navn], vil der i løbet af et år være mellem omkring 6 og 9 kvinder, der udvikler en blodprop.

- Risikoen for at få en blodprop varierer afhængigt af din personlige sygehistorie (se "Faktorer, der øger din risiko for at få en blodprop" herunder).

Desuden foreslås følgende ændring i samme afsnit:

Risiko for at udvikle en blodprop i løbet af et år	
Kvinder, der ikke bruger et kombineret hormonelt præventionsmiddel (pille/plaster/ring), og som ikke er gravide	Ca. 2 ud af 10.000 kvinder
Kvinder, der bruger en p-pille af kombinationstypen indeholdende levonorgestrel, norethisteron eller norgestimat	Ca. 5-7 ud af 10.000 kvinder
Kvinder, der bruger {lægemidlets (sær)navn}	Vides endnu ikke. Ca. 6-9 ud af 10.000 kvinder

Bilag III

Betingelser for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Ændringer, der skal foretages i betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne for lægemidler, der indeholder det aktive stof chlormadinonacetat (CMA), ethinylestradiol (EE) og er omfattet af ikkeinterventions-sikkerhedsundersøgelsen i PASS-slutrapport

Indehaveren af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne skal fjerne følgende betingelse (**ny tekst understreget og med fed**, slettet tekst gennemstreget)

Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter markedsføringstilladelse:

Følgende betingelse for markedsføringstilladelsen kan slettes, når den nuværende procedure er afsluttet:

~~„For chlormadinon-holdige hormonelle kombinationspræventionsmidler: Indehaverne af markedsføringstilladelsen for chlormadinon-holdige hormonelle kombinationspræventionsmidler bør udføre en sikkerhedsundersøgelse efter godkendelse for at sammenligne risikoen for VTE med chlormadinon/ethinylestradiol versus levonorgestrel/ethinylestradiol. Protokollen for denne undersøgelse skal indsendes til PRAC inden for 6 måneder efter meddelelsen om EF-beslutningen. Den endelige undersøgelsesrapport skal indsendes senest: Udgangen af december 2018.“~~

Derudover bør indehaveren af markedsføringstilladelsen, som har en RMP på plads, og som ikke allerede har gjort det, indsende en opdateret RMP inden for 6 måneder efter afslutningen af den nuværende procedure for at behandle følgende problemer:

- Fjernelse af PASS, kategori I i hele RMP'en
- Fjernelse af spørgsmål-og-svar-dokumentet som yderligere risikominimeringsforanstaltninger.

Bilag IV

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i Januar
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	10. marts 2024
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	09. maj 2024