

Bilag I

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

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for chlormadinon blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

I indberetningsperioden har en markedsføringstilladelsesindehaver på anmodning af de franske myndigheder vurderet et signal om angst og depression.

Efter nøje vurdering af de søgte tilfælde af angst og depression, i hvilke det for fleres vedkommende er rimeligt at antage en mulig årsagssammenhæng, herunder to tilfælde med positiv aflastning for depression og ét tilfælde med angst, og i betragtning af, at disse bivirkninger nævnes i produktinformationen for andre lægemidler, der udelukkende indeholder gestagen, finder den ledende medlemsstat, at angst og depression bør indsættes som bivirkninger i produktresuméets punkt 4.8 og indlægssedlens afsnit 4 sammen med en tilhørende advarsel og anvisning for læger og patienter i de pågældende punkter af produktresuméet og indlægssedlen.

For venøs trombose og tromboemboliske hændelser viste en gennemgang foretaget af én markedsføringstilladelsesindehaver ingen klar årsagssammenhæng mellem tilfældene af trombose og anvendelse af chlormadinonacetat. I størstedelen af de 51 udpegede tilfælde var der konfunderende faktorer eller ledsagende sygdomme. Der blev desuden i 15 tilfælde peget på samtidige behandlinger, som kan være konfunderende faktorer. I 7 tilfælde uden konfunderende faktorer blev der kun givet meget begrænsede oplysninger. Da også progestagens betydning for udviklingen af tromboemboliske hændelser fortsat diskuteres i det internationale videnskabelige samfund, fandt den ledende medlemsstat ligesom markedsføringstilladelsesindehaveren, at dette stadig er en vigtig potentiel risiko. I den nuværende advarselssætning om denne vigtige potentielle risiko angives det, at der endnu ikke er indberettet nogen tilfælde. Denne advarsel bør derfor revideres.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for chlormadinon er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder chlormadinon, er uændret, forudsat at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. Skulle der være yderligere chlormadinonholdige lægemidler, som for øjeblikket er godkendt i EU eller i fremtiden bliver omfattet af godkendelsesprocedurer i EU, anbefaler CMDh, at de berørte medlemsstater og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse tager behørigt hensyn til denne stillingtagen fra CMDh.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel (-midler)**

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

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Der revideres/tilføjes en advarsel om tromboemboliske hændelser som følger:

"Hos patienter i oral monoterapi med chlormadinon er der indberettet tilfælde af tromboemboliske hændelser.

For patienter med tromboemboliske hændelser eller risikofaktorer bør ordination af dette lægemiddel kun ske efter nøje overvejelse."

Der tilføjes en advarsel om tromboemboliske hændelser som følger:

"Angst og depression er kendte bivirkninger af gestagener, og der er også indberettet tilfælde heraf ved oral monoterapi med chlormadinon (se pkt. 4.8). Patienterne bør tilrådes at kontakte lægen ved indtræden eller forværring af symptomer på depression, angst eller humørsvingninger."

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) bør tilføjes under systemorganklassen "psykiske lidelser" med hyppigheden "ikke kendt":

- **depression**
- **angst**

Følgende bivirkning(er) bør tilføjes under systemorganklassen "Vaskulære lidelser" med hyppigheden "ikke kendt"

- **tromboemboliske hændelser**

Indlægsseddel

Følgende advarsler tilføjes i afsnit 2 under overskriften "Sig det til lægen, hvis noget af følgende gælder dig":

"Kontakt lægen, hvis du har angst, depression eller humørsvingninger. Disse symptomer kan opstå eller forværres under behandlingen med chlormadinon."

"Fortæl det til lægen, hvis du har haft blodpropper i benene, i lungerne eller andre organer, eller hvis du har andre lidelser (såsom for højt blodtryk, overvægt, fedme eller rygning), da lægen så vil overveje behandlingen med chlormadinon.

Der er indberettet tilfælde af blodpropper (tromboemboliske hændelser) ved brug af chlormadinon (chlormadinonacetat)."

Afsnit 4

Følgende bivirkninger tilføjes med hyppigheden "ukendt":

- **depression, angst**
- **blodpropper i et kar (tromboemboliske hændelser) (hyppighed ukendt)**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh's møde i september 2017
Oversættelserne af indstillingens bilag fremsendes til de nationale kompetente myndigheder:	28. oktober 2017
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender ændringsansøgning):	27. december 2017