

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Chlormadinon wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Auf Antrag der französischen Behörde hat ein Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen während dieses Berichtszeitraums ein Signal für Angst und Depression ausgewertet.

Nach ausführlicher Auswertung der zu Angst und Depression berichteten Fälle, wobei bei mehreren Fällen eine mögliche Kausalität gerechtfertigt ist, einschließlich einer positiven Dechallenge (Abklingen der Symptome nach Absetzen) für Depression in zwei Fällen und für Angst in einem Fall, und in Anbetracht der Bekanntheit (Listedness) dieser Nebenwirkungen in der Produktinformation anderer Arzneimittel, die nur Progestine enthalten, ist der federführende Mitgliedstaat der Ansicht, dass Angst und Depression als Nebenwirkungen in den Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und den Abschnitt 4 der Packungsbeilage, zusammen mit einem entsprechenden Warnhinweis und einer entsprechenden Empfehlung für Ärzte und Patienten in den jeweiligen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage, aufgenommen werden sollten.

Eine Überprüfung hinsichtlich Venenthrombose und thromboembolische Ereignisse durch einen Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ergab keinen eindeutigen Kausalzusammenhang zwischen den Fällen von Thrombose und der Anwendung von Chlormadinonacetat. Bei den meisten der 51 identifizierten Fälle lagen Störfaktoren oder Begleiterkrankungen vor. Darüber hinaus wurden bei 15 Fällen Begleitbehandlungen identifiziert, bei denen es sich möglicherweise um Störfaktoren handelt. In 7 Fällen ohne Störfaktoren waren die bereitgestellten Informationen sehr begrenzt. Da außerdem die Bedeutung der Prostagene bei der Entwicklung thromboembolischer Ereignisse in der internationalen Wissenschaftsgemeinschaft weiterhin zur Diskussion steht, stimmte der federführende Mitgliedstaat mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überein, dass dieser Punkt weiterhin ein wichtiges potentielles Risiko darstellt. Da der aktuelle Warnhinweis, der in Bezug auf dieses wichtige potentielle Risiko enthalten ist, besagt, dass bisher noch keine Fälle berichtet worden sind, wird eine Überprüfung dieses Hinweises als gerechtfertigt erachtet.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Chlormadinon der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Chlormadinon enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Chlormadinon enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedstaaten sowie der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen diese Position der CMDh berücksichtigen.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des / der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis zu thromboembolischen Ereignissen sollte wie folgt überarbeitet/hinzugefügt werden:

„Bei Patienten unter oraler Monotherapie mit Chlormadinon wurden Fälle von thromboembolischen Ereignissen berichtet.“

Die Verschreibung dieses Arzneimittels ist bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese oder bei Vorliegen von Risikofaktoren sorgfältig abzuwägen.“

Ein Warnhinweis zu Depression und Angst sollte wie folgt hinzugefügt werden:

„Angst und Depression sind bekannte Nebenwirkungen von Progestinen und es wurden auch Fälle unter oraler Monotherapie mit Chlormadinon berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten oder Verschlimmerung von Symptomen von Depression, Angst oder affektiven Störungen ihren Arzt zu kontaktieren.“

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse „Psychiatrische Erkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

- **Depression**
- **Angst**

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse „Gefäßerkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

- **Thromboembolische Ereignisse**

Packungsbeilage

Die folgenden Warnhinweise sollten im Abschnitt 2, Unterabschnitt „Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an einer der folgenden Erkrankungen leiden“, hinzugefügt werden:

„Kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie unter Angst oder Depression leiden oder wenn Störungen der Gefühls- bzw. Stimmungslage, einschließlich Angst und Depression, während der Behandlung mit Chlormadinon auftreten oder sich verschlimmern.“

„Informieren Sie Ihren Arzt, wenn in Ihrer Krankengeschichte Blutgerinnsel in einem Blutgefäß der Beine, der Lunge oder anderer Organe bekannt sind oder wenn bei Ihnen andere Risikofaktoren (wie beispielsweise Bluthochdruck, Übergewicht / Fettleibigkeit und Tabakkonsum) vorliegen, da die Anwendung von Chlormadinon in diesen Fällen gegebenenfalls sorgfältig geprüft werden muss.“

Es liegen Berichte zu Fällen von Blutgerinnseln (thromboembolischen Ereignissen) bei der Anwendung von Chlormadinon (CMA) vor.

Abschnitt 4

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) ist/sind mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

- **Depression, Angst**
 - **Blutgerinnsel in einem Blutgefäß (thromboembolische Ereignisse)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2017
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	28. Oktober 2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	27. Dezember 2017