

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη χλωρμαδινόνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Κατά τη διάρκεια της εν λόγω περιόδου αναφοράς, αξιολογήθηκε από έναν κάτοχο άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) ένα σήμα ασφάλειας σχετικά με το άγχος και την κατάθλιψη, κατόπιν αιτήματος της γαλλικής αρχής.

Έπειτα από ενδελεχή αξιολόγηση αρκετών περιστατικών που συγκεντρώθηκαν για το άγχος και την κατάθλιψη (όπου αυτό ήταν δυνατό) και για τα οποία η πιθανή αιτιολογική συσχέτιση είναι εύλογη, στην οποία περιλαμβάνεται και η υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή της αγωγής (positive dechallenge) για την κατάθλιψη σε δύο περιστατικά και για το άγχος σε ένα περιστατικό, και λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα εμφάνισης των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στις πληροφορίες προϊόντος άλλων φαρμακευτικών προϊόντων προγεστίνης, το εισηγούμενο κράτος μέλος κρίνει ότι το άγχος και η κατάθλιψη πρέπει να συμπεριληφθούν ως ανεπιθύμητες ενέργειες στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ και στην παράγραφο 4 του φύλλου οδηγιών χρήσης, μαζί με μια αντίστοιχη προειδοποίηση και συμβουλή προς ιατρούς και ασθενείς στις αντίστοιχες παραγράφους της ΠΧΠ και του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Όσον αφορά τη φλεβική θρόμβωση και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, στο πλαίσιο επανεξέτασης από έναν ΚΑΚ, δεν διαπιστώθηκε αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των περιστατικών θρόμβωσης και της χρήσης ακετοξικής χλωρμαδινόνης. Τα περισσότερα από τα 51 περιστατικά που αναγνωρίστηκαν περιλάμβαναν παράγοντες σφάλματος και συνοδούς νόσους. Επιπλέον, σε 15 περιστατικά αναγνωρίστηκαν συγχωρηγούμενες θεραπείες, οι οποίες ενδέχεται να αποτελούν παράγοντες σφάλματος. Σε 7 περιστατικά χωρίς παράγοντες σφάλματος, οι πληροφορίες που παρασχέθηκαν ήταν πολύ περιορισμένες. Επιπρόσθετα, καθώς ο ρόλος των προγεσταγόνων στην ανάπτυξη θρομβοεμβολικών επεισοδίων βρίσκεται ακόμη υπό συζήτηση στους κόλπους της διεθνούς επιστημονικής κοινότητας, το εισηγούμενο κράτος μέλος συμφώνησε με τον ΚΑΚ ότι αυτό το ζήτημα εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό δυνητικό κίνδυνο. Καθώς η τρέχουσα δήλωση προειδοποίησης σχετικά με αυτόν τον σημαντικό δυνητικό κίνδυνο αναφέρει ότι δεν έχει αναφερθεί ακόμη κανένα περιστατικό, κρίνεται επιβεβλημένη η αναθεώρηση της εν λόγω δήλωσης.

Η Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη χλωρμαδινόνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) χλωρμαδινόνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν χλωρμαδινόνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και οι αιτούντες/κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας να λάβουν δεόντως υπόψη την παρούσα γνώμη της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Πρέπει να αναθεωρηθεί/να προστεθεί προειδοποίηση σχετικά με τα θρομβοεμβολικά επεισόδια ως εξής:

«Σε ασθενείς υπό μονοθεραπεία με από του στόματος χλωμαδινόνη έχουν αναφερθεί περιστατικά θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Η συνταγογράφηση αυτού του φαρμάκου πρέπει να εξετάζεται με προσοχή σε ασθενείς με ιατρικό ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων ή παράγοντες κινδύνου».

Πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση σχετικά με την κατάθλιψη και το άγχος ως εξής:

«Το άγχος και η κατάθλιψη είναι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των προγεστινών και έχουν επίσης αναφερθεί περιστατικά υπό μονοθεραπεία με από του στόματος χλωμαδινόνη (βλ. παράγραφο 4.8). Στους ασθενείς συνιστάται να επικοινωνούν με τον γιατρό τους σε περίπτωση εμφάνισης ή επιδείνωσης συμπτωμάτων κατάθλιψης, άγχους ή διαταραχών διάθεσης».

- Παράγραφος 4.8

Πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Ψυχιατρικές διαταραχές» με ένδειξη συχνότητας «μη γνωστή»:

- **κατάθλιψη**
- **άγχος**

Πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Αγγειακές διαταραχές» με ένδειξη συχνότητας «μη γνωστή»

- **θρομβοεμβολικά επεισόδια**

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες προειδοποιήσεις στην παράγραφο 2, στην υποεπικεφαλίδα «Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν ισχύει για εσάς οποιαδήποτε από τις παρακάτω συνθήκες»:

«Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν υποφέρετε από άγχος ή κατάθλιψη, ή εάν κατά τη θεραπεία με χλωμαδινόνη φαίνεται ότι εμφανίζονται ή επιδεινώνονται οι διαταραχές της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένου του άγχους και της κατάθλιψης.»

«Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό θρόμβων αίματος σε κάποιο αγγείο των ποδιών, των πνευμόνων ή άλλων οργάνων ή εάν έχετε άλλους παράγοντες κινδύνου (όπως υπέρταση, υψηλό σωματικό βάρος/παχυσαρκία και κάπνισμα), καθώς σε αυτές τις περιπτώσεις η χρήση χλωμαδινόνης πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά θρόμβων αίματος (θρομβοεμβολικά επεισόδια) κατά τη χρήση χλωμαδινόνης (CMA).»

Παράγραφος 4

Πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με ένδειξη συχνότητας «μη γνωστή»:

- **κατάθλιψη, άγχος**
- **θρόμβοι αίματος σε αγγείο (θρομβοεμβολικά επεισόδια)**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Σεπτέμβριο του 2017
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	28 Οκτωβρίου 2017
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	27 Δεκεμβρίου 2017