

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la / des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la chlormadinone, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Au cours de cette période de référence, un signal d'anxiété et de dépression a été évalué par un titulaire de l'AMM à la suite d'une demande formulée par les autorités françaises.

Après l'évaluation détaillée des cas rapportés d'anxiété et de dépression dont plusieurs présentant un lien de causalité éventuel raisonnable, y compris deux cas de défi positif pour la dépression et un cas de défi positif pour l'anxiété, et au regard des effets indésirables énumérés dans les informations sur le produit d'autres médicaments à base de progestine uniquement, l'État membre principal estime que l'anxiété et la dépression devraient être reprises parmi les effets indésirables de la rubrique 4.8 du résumé des caractéristiques du produit et de la rubrique 4 de la notice, avec une mise en garde et des conseils correspondants à l'attention des médecins et des patients intégrés aux rubriques respectives du résumé des caractéristiques du produit et de la notice.

En ce qui concerne la thrombose veineuse et les événements thromboemboliques, un titulaire de l'AMM a procédé à un examen qui n'a pas établi de lien de causalité évident entre les cas de thrombose et l'utilisation d'acétate de chlormadinone. Parmi les 51 cas recensés, la plupart présentaient des facteurs de confusion ou des maladies concomitantes. En outre, 15 cas présentaient des traitements concomitants qui pouvaient constituer des facteurs de confusion. Dans le cadre de 7 cas qui ne présentaient pas de facteurs de confusion, les informations communiquées étaient très limitées. De plus, étant donné que le rôle des progestatifs dans l'apparition d'événements thromboemboliques fait encore l'objet de débats au sein de la communauté scientifique internationale, l'État membre principal partageait l'avis du titulaire de l'AMM selon lequel ce point constitue toujours un risque potentiel important. Étant donné que l'indication actuelle de mise en garde incluse qui porte sur ce risque potentiel important indique qu'aucun cas n'a été recensé à ce jour, une modification de cette mise en garde est considérée comme justifiée.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la chlormadinone, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la chlormadinone demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la chlormadinone sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et les titulaires d'autorisation de mise sur le marché prennent dûment en considération la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde relative aux évènements thromboemboliques doit être révisée/ajoutée, comme suit:

«Des cas d'évènements thromboemboliques ont été recensés chez des patients recevant un traitement par chlormadinone en monothérapie administré par voie orale.»

La délivrance de ce médicament doit être examinée avec prudence pour les patients présentant des antécédents d'évènements thromboemboliques ou des facteurs de risque.»

Une mise en garde relative à la dépression et à l'anxiété doit être ajoutée, comme suit:

«L'anxiété et la dépression sont des effets indésirables connus des progestatifs et des cas ont également été recensés chez des patients recevant un traitement par chlormadinone en monothérapie administré par voie orale (voir rubrique 4.8). Il est recommandé aux patients de contacter leur médecin en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes de dépression, d'anxiété ou de troubles de l'humeur.»

- Rubrique 4.8

Il convient d'ajouter les effets indésirables suivants dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections psychiatriques» avec une fréquence indéterminée:

- **dépression**
- **anxiété**

Il convient d'ajouter les effets indésirables suivants dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections vasculaires» avec une fréquence indéterminée:

- **évènements thromboemboliques**

Notice

Les mises en garde suivantes doivent être ajoutées à la rubrique 2, sous-rubrique «Si vous vous trouvez dans l'un des cas suivants, informez votre médecin»:

«Contactez votre médecin si vous souffrez d'anxiété ou de dépression ou si vous présentez des troubles de l'humeur, y compris sous la forme de dépression ou d'anxiété, ou que ceux-ci s'aggravent pendant votre traitement par chlormadinone.»

«Informez votre médecin si vous avez des antécédents de caillots sanguins dans un vaisseau de vos jambes, de vos poumons ou d'autres organes ou si vous présentez d'autres facteurs de risque (par exemple, hypertension, poids élevé/obésité et tabagisme) car, le cas échéant, l'utilisation de chlormadinone doit être examinée avec prudence.»

Des cas de caillots sanguins (évènements thromboemboliques) ont été rapportés lors de l'utilisation de chlormadinone (CMA).»

Rubrique 4

Il convient d'ajouter les effets indésirables suivants avec une fréquence indéterminée:

- **dépression, anxiété**
- **Caillots sanguins dans un vaisseau (évènements thromboemboliques) (fréquence indéterminée)**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de septembre 2017
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	28 octobre 2017
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	27 décembre 2017