

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za klormadinon, znanstveni zaključci su sljedeći:

Tijekom navedenog razdoblja izvješćivanja jedan nositelj odobrenja za stavljanje u promet procijenio je signal anksioznosti i depresije nakon zahtjeva francuskog nadležnog tijela.

Nakon detaljne ocjene utvrđenih slučajeva anksioznosti i depresije, pri čemu je mogućnost uzročnosti u nekoliko slučajeva razumna, uključujući poboljšanje nakon prekida primjene lijeka u dva slučaja za depresiju i u jednom slučaju za anksioznost te uzimajući u obzir da su te nuspojave navedene u informacijama o lijeku drugih lijekova koji sadrže samo progestin, vodeća država članica smatra da bi anksioznost i depresija kao nuspojave trebale biti uključene u dio 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka i dio 4. upute o lijeku zajedno s odgovarajućim upozorenjem i savjetima za liječnike i bolesnike u odgovarajućim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku.

U pogledu venske tromboze i tromboembolijskih događaja, provjera koju je proveo jedan nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije pokazala jasan uzročni odnos između slučajeva tromboze i primjene klormadinonacetata. U većini od 51 utvrđenog slučaja zabilježeni su zbunjujući čimbenici ili popratne bolesti. Nadalje, u 15 slučajeva utvrđena su istodobna liječenja koja mogu biti zbunjujući čimbenici. U 7 slučajeva bez zbunjujućih čimbenika dane informacije bile su vrlo ograničene. Budući da se i o ulozi progestagena u razvoju tromboembolijskih događaja još uvijek raspravlja u međunarodnoj znanstvenoj zajednici, vodeća država članica složila se s nositeljem odobrenja za stavljanje u promet da je to pitanje još uvijek važan potencijalni rizik. Budući da se u trenutačnom upozorenju povezanom s ovim važnim potencijalnim rizikom navodi da još nije prijavljen nijedan slučaj, smatra se da je revizija tog upozorenja opravdana.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za klormadinon, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) klormadinon nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže klormadinon trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u **odgovarajuće dijelove informacija o lijeku** (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4.

Upozorenje o tromboembolijskim događajima treba biti revidirano/dodano na sljedeći način:

„Slučajevi tromboembolijskih događaja prijavljeni su za bolesnike kojima je propisana oralna monoterapija klormadinonom.

Propisivanje ovog lijeka treba pažljivo razmotriti u bolesnika s anamnezom tromboembolijskih događaja ili u prisutnosti čimbenika rizika.”

Upozorenje o depresiji i anksioznosti treba biti dodano na sljedeći način:

„Anksioznost i depresija poznate su nuspojave progestina, a prijavljeni su i slučajevi pri propisanoj oralnoj monoterapiji klormadinonom (vidjeti dio 4.8.). Bolesnicima treba savjetovati da se obrate svojem liječniku u slučaju pojave ili pogoršanja simptoma depresije, anksioznosti ili poremećaja raspoloženja.”

- Dio 4.8.

Sljedeću(e) nuspojavu(e) treba dodati u klasifikaciju organskih sustava pod Psihijatrijski poremećaji s učestalošću „nepoznato”:

- **depresija**
- **anksioznost**

Sljedeću(e) nuspojavu(e) treba dodati u klasifikaciju organskih sustava pod Krvožilni poremećaji s učestalošću „nepoznato”:

- **tromboembolijski događaji**

Uputa o lijeku

Sljedeća upozorenja treba dodati u podnaslovu dijela 2. „Obavijestite svog liječnika ako imate neko od sljedećih stanja”:

„Obratite se svojem liječniku ako bolujete od tjeskobe ili depresije ili ako se poremećaji raspoloženja, uključujući tjeskobu i depresiju, pojavljuju ili se pogoršavaju tijekom liječenja klormadinonom.”

„Obavijestite liječnika ako imate povijest bolesti koja uključuje krvne ugruške u žili u nogama, plućima ili drugim organima, ili druge čimbenike rizika (kao što su povišeni krvni tlak, velika tjelesna težina / pretilost i pušenje) jer će se u tim slučajevima primjena klormadinona možda trebati pažljivo razmotriti.

Pri primjeni klormadinona (CMA) prijavljeni su slučajevi krvnih ugrušaka (tromboembolijski događaji).

Dio 4.

Sljedeću(e) nuspojavu(e) treba dodati s učestalošću „nepoznato“:

- **depresija, tjeskoba**
- **krvni ugrušci u žili (tromboembolijski događaji) (učestalost nepoznata)**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u rujnu 2017.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	28. listopada 2017.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	27. prosinca 2017.