

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'autorizzazione / delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico/dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per clormadinone, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Durante questo periodo di riferimento, a seguito di una richiesta da parte dell'autorità francese, un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha valutato un segnale riguardante ansia e depressione.

Dopo una valutazione dettagliata dei casi reperibili relativi ad ansia e depressione, ove per diversi è ragionevole presumere una possibile causalità, incluso un dechallenge positivo per la depressione in due casi e per l'ansia in un caso e, tenendo conto della condizione di presenza nell'elenco (listedness) di queste reazioni avverse nelle informazioni sul prodotto di altri medicinali solo progestinici, lo Stato membro capofila ritiene che ansia e depressione debbano essere incluse come reazioni avverse nel paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel paragrafo 4 del foglio illustrativo insieme a un'avvertenza e un'indicazione corrispondenti per medici e pazienti nei rispettivi paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo.

Per quanto riguarda la trombosi venosa e gli eventi tromboembolici, una revisione eseguita da un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha mostrato una chiara relazione causale tra i casi di trombosi e l'uso di clormadinone acetato. La maggior parte dei 51 casi individuati presentava fattori confondenti o malattie concomitanti. Inoltre, in 15 casi sono stati identificati trattamenti concomitanti che possono costituire dei fattori confondenti. In 7 casi senza fattori confondenti, le informazioni fornite sono state molto limitate. Dal momento che anche il ruolo dei progestativi nell'evoluzione di eventi tromboembolici è ancora in discussione all'interno della comunità scientifica internazionale, lo Stato membro capofila ha convenuto con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che questa problematica costituisce tuttora un importante rischio potenziale. Poiché, secondo l'attuale dichiarazione di avvertenza inclusa su questo importante rischio potenziale, nessun caso è stato ancora segnalato, una revisione di tale indicazione è considerata giustificata.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione / delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su clormadinone il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti clormadinone sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti clormadinone sono attualmente autorizzati nell'UE o sono soggetti a future procedure di autorizzazione, il CMDh raccomanda che gli Stati membri interessati e il richiedente/i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio prendano in debita considerazione questo parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i
a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Un'avvertenza relativa agli eventi tromboembolici deve essere aggiornata/inserita nel modo seguente:

“Sono stati segnalati casi di eventi tromboembolici in pazienti in monoterapia con clormadinone per via orale.

La prescrizione di questo medicinale deve essere valutata attentamente in pazienti con anamnesi di eventi tromboembolici o in presenza di fattori di rischio.”

Un'avvertenza riguardante depressione e ansia deve essere inserita come segue:

“Ansia e depressione costituiscono effetti indesiderati noti dei progestinici e sono stati anche segnalati casi in monoterapia con clormadinone per via orale (vedere paragrafo 4.8). Si consiglia alle pazienti di contattare il proprio medico in caso di comparsa o di aggravamento dei sintomi relativi a depressione, ansia o disturbi dell'umore.”

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa/le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) Disturbi psichiatrici, con frequenza non nota:

- **depressione**
- **ansia**

La seguente reazione avversa/le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) Disturbi vascolari, con frequenza non nota:

- **eventi tromboembolici**

Foglio illustrativo

Le seguenti avvertenze devono essere inserite nel sottoparagrafo del paragrafo 2 “Informi il medico se una qualsiasi delle seguenti condizioni si applica al suo caso”:

“Contatti il medico se soffre di ansia o depressione oppure se compaiono disturbi dell'umore, tra cui ansia e depressione, o se questi stanno peggiorando nel corso del trattamento con clormadinone.”

“Informi il medico se presenta un'anamnesi di coaguli ematici in un vaso sanguigno di gambe, polmoni o altri organi oppure se soffre di altri fattori di rischio (come ipertensione, peso elevato/obesità e fumo) poiché in questi casi potrebbe essere necessario valutare attentamente l'uso di clormadinone.”

Sono stati segnalati casi di coaguli ematici (eventi tromboembolici) con l'utilizzo di clormadinone (CMA)."

Paragrafo 4

La seguente reazione avversa/le seguenti reazioni avverse deve/devono essere aggiunta/aggiunte con frequenza non nota:

- **depressione, ansia**
- **Coaguli ematici in un vaso (eventi tromboembolici) (frequenza non nota)**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di settembre 2017
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	28 ottobre 2017
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	27 dicembre 2017