

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor chloormadinon, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Tijdens deze meldingsperiode werd een signaal over angst en depressie beoordeeld door één houder van de vergunning voor het in de handel brengen na een verzoek van de Franse instantie.

Na een gedetailleerde beoordeling van de vastgestelde gevallen met betrekking tot angst en depressie, waarbij het in verschillende gevallen redelijk is te veronderstellen dat er mogelijk sprake is van causaliteit, waaronder in twee gevallen een positieve dechallenge voor depressie en in één geval een positieve dechallenge voor angst, en rekening houdend met de mate waarin deze bijwerkingen worden genoemd in de productinformatie van andere geneesmiddelen die alleen progestine bevatten, is de leidende lidstaat van oordeel dat angst en depressie als bijwerkingen in rubriek 4.8 van de SPC en rubriek 4 van de bijsluiter moeten worden opgenomen in combinatie met een waarschuwing hierover en advies voor artsen en patiënten in de desbetreffende rubrieken van de SPC en de bijsluiter.

Met betrekking tot veneuze trombose en trombo-embolische voorvallen kwam uit een door één vergunninghouder uitgevoerde beoordeling geen duidelijk causaal verband tussen de gevallen van trombose en het gebruik van chloormadinonacetaat naar voren. Bij het merendeel van de 51 vastgestelde gevallen was sprake van interfererende factoren of gelijktijdig optredende ziekten. Daarnaast werden in 15 gevallen gelijktijdige behandelingen vastgesteld die een interfererend effect kunnen hebben. In 7 gevallen zonder interfererende factoren was de verstrekte informatie zeer beperkt. Aangezien de rol van progestagenen bij de ontwikkeling van trombo-embolische voorvallen nog onderwerp van discussie is in de internationale wetenschappelijke gemeenschap, was de leidende lidstaat het met de vergunninghouder eens dat deze kwestie nog steeds een belangrijk potentieel risico is. Aangezien in de huidige waarschuwing over dit belangrijke potentiële risico wordt aangegeven dat er nog geen gevallen zijn gemeld, wordt herziening van deze waarschuwing gerechtvaardigd geacht.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor chloormadinon is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) chloormadinon bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die chloormadinon bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en aanvragers/houders van de vergunningen voor het in de handel brengen dit standpunt van de CMD(h) terdege in aanmerking nemen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing over trombo-embolische voorvallen dient als volgt te worden herzien/toegevoegd:

“Er werden gevallen gemeld van trombo-embolische voorvallen bij patiënten die orale chloormadinon als monotherapie kregen toegediend.

Het voorschrijven van dit geneesmiddel moet zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van trombo-embolische voorvallen of wanneer er risicofactoren aanwezig zijn.”

De volgende waarschuwing over depressie en angst dient te worden toegevoegd:

“Angst en depressie zijn bekende bijwerkingen van progestinen en er werden ook gevallen gemeld bij gebruik van orale chloormadinon als monotherapie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts indien symptomen van depressie, angst of stemmingsstoornissen optreden of verergeren.”

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de SOK 'Psychische stoornissen' met de frequentie niet bekend:

- **depressie**
- **angst**

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Bloedvataandoeningen' met de frequentie niet bekend:

- **trombo-embolische voorvallen.**

Bijsluiter

De volgende waarschuwingen dienen te worden toegevoegd in rubriek 2 onder het kopje “Vertel het uw arts, als een van de volgende situaties op u van toepassing is”:

“Neem contact op met uw arts als u last heeft van angst of depressie of indien stemmingsstoornissen waaronder angst en depressie optreden of erger worden tijdens de behandeling met chloormadinon.”

“Vertel het uw arts als u een voorgeschiedenis heeft van bloedstolsels in een bloedvat in uw benen, longen of andere organen of als bij u sprake is van andere risicofactoren (zoals hypertensie, een hoog gewicht/obesitas en roken) aangezien het gebruik van chloormadinon in deze gevallen mogelijk zorgvuldig moet worden afgewogen.

Er werden gevallen van bloedstolsels (trombo-embolische voorvallen) gemeld bij gebruik van chloormadinon (CMA)."

Rubriek 4

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd met de frequentie niet bekend:

- **depressie, angst**
- **bloedstolsels in een bloedvat (trombo-embolische voorvallen) (frequentie niet bekend)**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	September 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	28 oktober 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	27 december 2017