

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för klormadinon dras följande vetenskapliga slutsatser:

Under denna rapporteringsperiod har en indikation på ångest och depression utvärderats av en innehavare av godkännande för försäljning efter en begäran från den franska myndigheten.

Efter en utförlig bedömning av de inhämtade fallen av ångest och depression, där ett möjligt orsakssamband är rimligt i flera fall, inräknat en positiv utsättning för depression i två fall och för ångest i ett fall, och efter att ha beaktat att dessa biverkningar listas i produktinformationen till andra läkemedel som innehåller progestin som enda aktiva substans, anser den ledande medlemsstaten att ångest och depression bör ingå som biverkningar i avsnitt 4.8 i produktresumén och avsnitt 4 i bipacksedeln tillsammans med motsvarande varning och råd till läkare och patienter i respektive avsnitt i produktresumén och bipacksedeln.

Vad gäller ventrombos och tromboemboliska händelser framkom inget tydligt orsakssamband mellan fallen av trombos och användningen av klormadinonacetat i en granskning utförd av en innehavare av godkännande för försäljning. De flesta av de 51 identifierade fallen innefattade störande faktorer eller samtidiga sjukdomar. Dessutom identifierades samtidiga behandlingar i 15 fall som kan vara störande faktorer. I sju fall utan störande faktorer tillhandahölls mycket begränsad information. Eftersom det internationella vetenskapssamfundet dessutom fortfarande diskuterar progestagenernas roll i uppkomsten av tromboemboliska händelser, enades den ledande medlemsstaten med innehavaren av godkännande för försäljning om att detta problem fortsätter att vara en betydande potentiell risk. Eftersom det för närvarande ingående varningsmeddelandet hävdar att inga fall ännu har rapporterats om denna betydande potentiella risk, anses det berättigat att detta meddelande revideras.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för klormadinon anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller klormadinon är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller klormadinon för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att de berörda medlemsstaterna och sökanden/innehavarna av godkännande för försäljning tar vederbörlig hänsyn till CMD(h):s ställningstagande.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning om tromboemboliska händelser ska ändras/läggas till enligt följande:

"Fall av tromboemboliska händelser har rapporterats hos patienter som får oral monoterapi med klormadinon.

Förskrivning av detta läkemedel till patienter med tidigare tromboemboliska händelser eller i närvaro av riskfaktorer ska övervägas noga."

En varning om depression och ångest ska läggas till enligt följande:

"Ångest och depression är kända biverkningar till progestiner och fall har även rapporterats under oral monoterapi med klormadinon (se avsnitt 4.8). Patienterna ska rådas att kontakta läkare om symtom på depression, ångest eller humörförändringar uppträder eller förvärras."

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemet Psykiska störningar med frekvensen ingen känd frekvens:

- **depression**
- **ångest**

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet "Blodkärl" med ingen känd frekvens.

- **tromboemboliska händelser**

Bipacksedel

Följande varningar ska läggas till under avsnitt 2 underrubrik "Tala om för läkare om något av följande tillstånd gäller för dig":

"Kontakta läkare om du lider av ångest eller depression, eller om humörförändringar inräknat ångest och depression uppträder eller förvärras under behandling med klormadinon."

"Tala om för din läkare om du tidigare haft blodproppar i blodkärlen i dina ben, lungor eller andra organ, eller om du lider av andra riskfaktorer (t.ex. högt blodtryck, hög vikt/fetma och rökning) eftersom det i dessa fall kan vara nödvändigt att noga överväga användningen av klormadinon."

Det har rapporterats fall av blodproppar (tromboemboliska händelser) vid användning av klormadinon (CMA)."

Avsnitt 4

Följande biverkning(ar) ska läggas till med frekvensen har rapporterats:

- **depression, ångest**
- **Blodproppar i ett blodkärl (tromboemboliska händelser) (har rapporterats)**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2017 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	28 oktober 2017
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	27 december 2017