

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 Evaluatieverslag van het PRAC voor het niet-interventionele opgelegde PASS-eindrapport voor het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stoffen chloormadinonacetaat (CMA), ethinylestradiol (EE) bevat(ten) en die onder het PASS-eindrapport vallen, luiden de wetenschappelijke conclusies als volgt:

Rekening houdend met de resultaten van het opgelegde PASS met de titel "Retrospectieve cohortstudie over het risico op veneuze trombo-embolie" (RIVET-RCS), heeft het PRAC geconcludeerd dat informatie over het risico op VTE als gevolg van het gebruik van chloormadinon/ethinylestradiol weerspiegeld moet worden in de productinformatie van CHC's met CMA/EE. Op basis van deze resultaten wordt het jaarlijkse risico op VTE bij vrouwen die chloormadinon met ethinylestradiol gebruiken, geschat op 6-9 VTE gevallen per 10.000 vrouwen. Dit valt te vergelijken met de jaarlijkse incidentie van 5-7 gevallen van VTE bij 10.000 vrouwen die gecombineerde hormonale contraceptiva gebruiken met levonorgestrel, norethisteron, of norgestimaat/ethinylestradiol, en 2 gevallen van VTE per 10.000 vrouwen die geen gecombineerd hormonaal contraceptivum gebruiken.

In het licht van de beschikbare gegevens voor het PASS-eindrapport heeft het PRAC dan ook de conclusie getrokken dat wijzigingen van de productinformatie en voorwaarden van de vergunning voor het in de handel gerechtvaardigd waren.

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

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 de resultaten van het onderzoek voor het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stoffen chloormadinonacetaat (CMA), ethinylestradiol (EE) bevat(ten) en dat (die) onder het PASS-eindrapport vallen, is de CMD(h) van oordeel dat de baten-risicoverhouding van het (de) bovengenoemde geneesmiddel(en) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) neemt het standpunt in dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de producten die onder dit PASS-eindrapport vallen aangepast moeten worden.

Bijlage II

Aanpassingen aan de productinformatie van de nationaal goedgekeurde geneesmiddel(en)

Aanpassingen op te nemen in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken (nieuwe tekst onderstreept en vet gedrukt, gewiste tekst doorgehaald)

- Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[...]

Het gebruik van elk gecombineerd hormonaal contraceptivum (CHC) verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) ten opzichte van niet gebruik. Producten met levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron worden gecorreleerd aan het laagste risico op VTE. ~~Het is nog niet bekend hoe het risico met {Fantasiennaam} is vergeleken met deze producten met een lager risico.~~ **Andere CHC's met chloormadinon/ethinylestradiol zoals [Fantasiennaam] kunnen een 1,25 keer hoger risico inhouden dan LNG.** De beslissing om een ander product te gebruiken dan één bekend met het laagste risico op VTE mag alleen genomen worden na overleg met de vrouw om zeker te stellen dat ze het risico op VTE met CHC's begrijpt, en ook hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden, en dat haar risico op VTE het hoogste is in het eerste jaar dat ze dit middel gebruikt. Er zijn ook aanwijzingen dat het risico hoger is als CHC opnieuw wordt ingenomen na een onderbreking van 4 weken of langer.

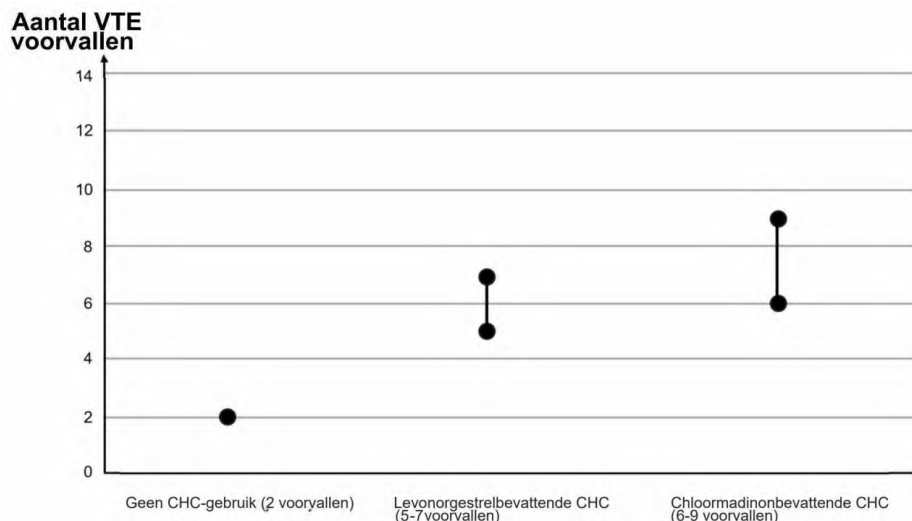
[...]

~~Van de 10.000 vrouwen die een levonorgestrelbevattend CHC gebruiken, zullen er ongeveer 6¹ binnen een jaar een VTE ontwikkelen.~~

~~Het is nog niet bekend hoe het risico van chloormadinonbevattende CHC's zich verhoudt tot het risico van levonorgestrelbevattende CHC's.~~

Naar schatting zouden er van de 10.000 vrouwen die een CHC met chloormadinon gebruiken tussen 6 en 9 vrouwen binnen één jaar een VTE krijgen; dit komt overeen met ongeveer 6¹ vrouwen die een levonorgestrelhoudend CHC gebruiken.

Aantal VTE-voorvallen per 10.000 vrouwen in één jaar



[...]

¹ Middelpunt van bereik van 5-7 per 10.000 VJ, gebaseerd op een relatief risico voor CHC's met levonorgestrel versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

Aanpassingen op te nemen in de relevante rubrieken van de bijsluiter (nieuwe tekst onderstreept en vet gedrukt, gewiste tekst ~~doorgehaald~~)

Rubriek 2 Wanneer mag u dit geneesmiddel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn]

[...]

- Van de 10.000 vrouwen die geen gecombineerd hormonaal contraceptivum gebruiken en die niet zwanger zijn, krijgen er ongeveer 2 per jaar een bloedklonter.

-Van de 10.000 vrouwen die een gecombineerd hormonaal contraceptivum gebruiken dat levonorgestrel, norethisteron, of norgestimaat bevat, krijgen er 5-7 per jaar een bloedklonter.

~~– Het risico op een bloedklonter met [Fantasiennaam] ten opzichte van het risico van een gecombineerd hormonaal contraceptivum met levonorgestrel is nog niet bekend.~~

- Van de 10.000 vrouwen die een gecombineerd hormonaal contraceptivum gebruiken dat chloormadinon bevat, zoals [fantasiennaam], krijgen ongeveer 6 tot 9 vrouwen per jaar een bloedklonter.

- Het risico op een bloedklonter varieert volgens uw individuele medische voorgeschiedenis (zie "Factoren die uw risico op een bloedklonter verhogen" hieronder)

Verder in dezelfde rubriek wordt ook de volgende verandering voorgesteld:

	Risico op het ontstaan van een bloedklonter in een jaar
Vrouwen die geen gecombineerde hormonale pil/pleister/ring gebruiken en niet zwanger zijn	Ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen
Vrouwen die een gecombineerde hormonale anticonceptiepil gebruiken met levonorgestrel, norethisteron of norgestimaat	Ongeveer 5-7 van de 10.000 vrouwen
<u>Vrouwen die [Fantasiennaam] gebruiken</u>	Nog niet bekend. <u>Ongeveer 6-9 van de 10.000 vrouwen</u>

Bijlage III

Voorwaarden voor de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Veranderingen aan te brengen in de voorwaarden voor de vergunning(en) voor het in de handel brengen van geneesmiddel(en) met de werkzame stof chloormadinonacetaat (CMA), ethinylestradiol (EE) die onder het niet-interventionele opgelegde PASS eindrapport vallen

De houder van de vergunning(en) voor het in de handel brengen moet de volgende voorwaarde verwijderen (nieuwe tekst onderstreept en vet gedrukt, gewiste tekst doorgeshaald)

Verplichting voor maatregelen na de vergunning voor het in de handel brengen:

De volgende voorwaarde voor de vergunning voor het in de handel brengen kan gewist worden wanneer de huidige procedure afgewerkt is:

~~"Voor chloormadinonhoudende gecombineerde hormonale contraceptiva: De houders van de vergunning voor het in de handel brengen voor CHC's met chloormadinon moeten veiligheidsstudies uitvoeren na de vergunning voor de vergelijking van het risico op VTE met chloormadinon/ethinylestradiol t.o.v. levonorgestrel/ethinylestradiol. Het protocol van dit onderzoek moet aan het PRAC voorgelegd worden binnen 6 maanden na bekendmaking van de beslissing van het EC. Het eindrapport moet ingediend worden tegen: Eind december 2018."~~

Bovendien moet(en) de houder(s) van de vergunning(en) voor het in de handel brengen die al of geen RMP heeft (hebben) opgezet binnen 6 maanden na de afronding van de huidige procedure een bijgewerkt RMP indienen dat ingaat op de volgende kwesties:

- Verwijderen van de Categorie I PASS uit alle onderdelen van het RMP;
- Verwijderen van het Vraag en Antwoord-document als aRMM.

Bijlage IV

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	10 maart 2024
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	9 mei 2024