

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts für den Abschlussbericht der beauftragten, nicht-interventionellen PASS zu Arzneimitteln, die die Wirkstoffe Chlormadinonacetat (CMA) und Ethinylestradiol (EE) enthalten und die der PASS-Abschlussbericht betrifft, wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der beauftragten PASS mit dem Titel „Retrospective Cohort Study on the Risk of Venous Thromboembolism“ (RIVET-RCS) kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Information zum Risiko einer VTE (venöse Thromboembolie) im Zusammenhang mit der Anwendung von Chlormadinon und Ethinylestradiol in den Produktinformationen von KHK (kombinierte hormonale Kontrazeptiva), die CMA/EE enthalten, aufgenommen werden sollte. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wird das jährliche Risiko für VTE bei Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva, die Chlormadinon/Ethinylestradiol enthalten, verwenden, auf 6 bis 9 Fälle pro 10 000 Frauen geschätzt. Im Vergleich dazu liegt die jährliche Inzidenz bei 5 bis 7 VTE-Fällen pro 10 000 Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva mit Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat/Ethinylestradiol anwenden, und bei 2 VTE-Fällen pro 10 000 Frauen, die keine kombinierten hormonalen Kontrazeptiva anwenden.

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus dem PASS-Abschlussbericht ist der PRAC daher der Ansicht, dass Änderungen an den Produktinformationen und den Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen gerechtfertigt sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen zu den Ergebnissen der Studie zu Arzneimitteln, die die Wirkstoffe Chlormadinonacetat (CMA) und Ethinylestradiol (EE) enthalten und die der PASS-Abschlussbericht betrifft, der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der oben erwähnten Arzneimittel, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PASS-Abschlussberichts sind, geändert werden soll(en).

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[...]

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. ~~Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko mit [Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels] im Vergleich zu diesen Arzneimitteln mit dem geringsten Risiko ist.~~ **Andere KHK wie [Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels], die Chlormadinon/Ethinylestradiol enthalten, können ein bis zu 1,25-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel aufweisen.** Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von [Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels], wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

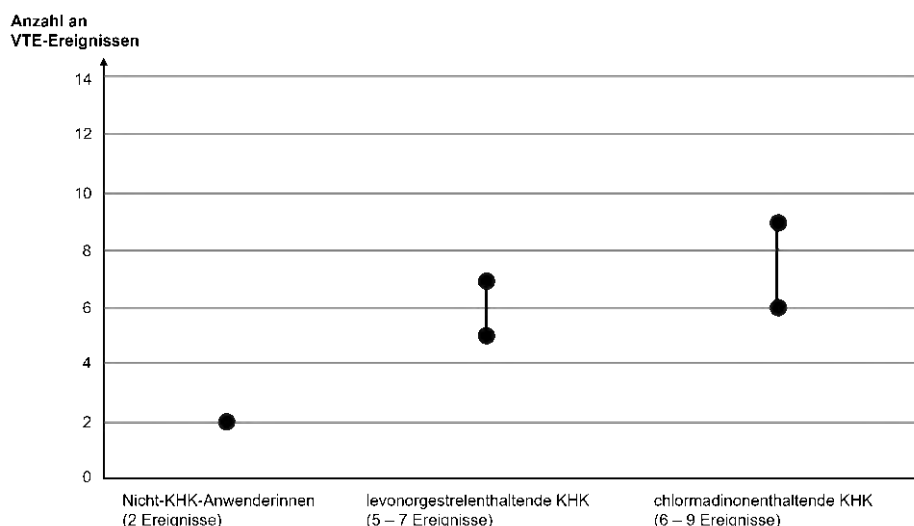
[...]

~~Ungefähr 6¹ von 10 000 Frauen, die ein levonorgestrelhaltiges KHK anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE.~~

~~Bisher ist nicht bekannt, wie das Risiko mit chlormadinonhaltigen KHK im Vergleich zum Risiko mit levonorgestrelhaltigen KHK aussieht.~~

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres 6 bis 9 von 10 000 Frauen, die ein chlormadinonhaltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6¹ von 10 000 Frauen, die ein levonorgestrelhaltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

Anzahl der VTE-Ereignisse pro 10 000 Frauen in einem Jahr



[...]

¹ **Mittelwert der Spannweite 5 - 7 pro 10 000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für levonorgestrelhaltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6**

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Abschnitt 2 - Was sollten Sie vor der Anwendung von [Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels] beachten?

[...]

- Ungefähr 2 von 10 000 Frauen, die weder schwanger sind noch ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres ein Blutgerinnsel.
- Ungefähr 5 - 7 von 10 000 Frauen, die ein Levonorgestrel, Norethisteron oder ein Norgestimant enthaltendes kombiniertes hormonales Kontrazeptivum anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres ein Blutgerinnsel.
- ~~- Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko für ein Blutgerinnsel mit [Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels] im Vergleich zu einem Levonorgestrel enthaltenden kombinierten hormonalen Kontrazeptivum ist.~~
- **Ungefähr 6 bis 9 von 10 000 Frauen, die ein chlormadinonhaltiges kombiniertes hormonales Kontrazeptivum (wie [Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels]) anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres ein Blutgerinnsel.**
- Das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels ist entsprechend Ihrer persönlichen medizinischen Vorgeschichte unterschiedlich hoch (siehe folgenden Abschnitt „Faktoren, die das Risiko für ein Blutgerinnsel in einer Vene erhöhen“).

Ferner wird im selben Abschnitt folgende Änderung vorgeschlagen:

	Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels pro Jahr
Frauen, die kein kombiniertes hormonales Präparat in Form einer Pille/eines Pflasters/eines Rings anwenden und nicht schwanger sind	Ungefähr 2 von 10 000 Frauen
Frauen, die eine Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimant enthaltende kombinierte hormonale Pille anwenden	Ungefähr 5 - 7 von 10 000 Frauen
<u>Frauen, die [Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels] anwenden</u>	Bisher nicht bekannt. <u>Ungefähr 6 - 9 von 10 000 Frauen</u>

Anhang III

Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Änderungen, die an den Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Chlormadinonacetat (CMA), Ethinylestradiol (EE) vorzunehmen sind, die vom Abschlussbericht der beauftragten, nicht-interventionellen PASS betroffen sind

Der/die Zulassungsinhaber soll/sollen die folgende Auflage aufheben (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung:

Die folgende Bedingung der Genehmigung für das Inverkehrbringen kann gestrichen werden, sobald das laufende Verfahren abgeschlossen ist:

~~"Für Chlormadinon-haltige kombinierte hormonale Kontrazeptiva: Die Zulassungsinhaber für chlormadinonhaltige KHK sollten eine PASS nach der Zulassung durchführen, um das VTE-Risiko von Chlormadinon/Ethinylestradiol mit dem von Levonorgestrel/Ethinylestradiol zu vergleichen. Das Protokoll dieser Studie sollte dem PRAC innerhalb von 6 Monaten nach Bekanntgabe des EG-Beschlusses vorgelegt werden. Der finale Studienbericht sollte bis zu folgenden Terminen eingereicht werden: Ende Dezember 2018."~~

Darüber hinaus sollten die Zulassungsinhaber, die über einen RMP verfügen und dies nicht bereits getan haben, innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss des laufenden Verfahrens einen aktualisierten RMP vorlegen, um die folgenden Punkte zu berücksichtigen:

- Entfernung der Kategorie-I-PASS aus allen Teilen des RMPs;
- Entfernung des "Question and Answer document" als zusätzliche risikominimierende Maßnahme.

Anhang IV

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	10.03.2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	09.05.2024