

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) chlorchinaldolu (vaginální tableta) / promestrienu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby předložil kumulativní přehled případů vaginálního krvácení včetně menorigie a metroragie a rovněž aby zahrnul analýzu relevantních hlášených případů a použití všech zdrojů informací (studie, literatura).

Souhrnně bylo po uvedení přípravku na trh identifikováno v databázi bezpečnosti 30 případů vaginálního krvácení a případů jiného krvácení / hemorigie u pacientek, které užívaly vaginální chlorchinaldol/promestrien (kritéria pro vyhledávání: preferovaný termín (PT) „menorigie“, „metroragie“, „vaginální krvácení“, „krvácení z genitálií“, „postmenopauzální krvácení“, „koitální krvácení“). Z těchto 30 kumulativně hlášených případů byly 3 případy považovány za závažné a 21 případů bylo lékařsky potvrzeno. Pozitivní dechallenge (vymizení nežádoucích účinků po vysazení přípravku) bylo zaznamenáno v 11 případech (7 lékařsky potvrzených), pozitivní rechallenge (znovuobjevení nežádoucích účinků po opětovném nasazení přípravku) v 1 případě a negativní dechallenge (přetrvávání nežádoucích účinků po vysazení přípravku) bylo zaznamenáno ve 2 případech. Ve dvou případech bylo provedeno gynekologické vyšetření se závěrem, že krvácení bylo pravděpodobně způsobeno mechanicky v souvislosti s kontaktem vaginální tablety s vaginální sliznicí vzhledem k tomu, že sliznice byla atrofická, suchá a podrážděná. V 15 případech považoval držitel rozhodnutí o registraci příčinnou souvislost krvácivých příhod s podáním promestrienu/chlorchinaldolu za nehodnotitelnou, v 8 případech za nepravděpodobnou a v 7 případech za možnou. S ohledem na skutečnost, že ve většině případů chybí pro řádné posouzení příčinné souvislosti relevantní informace, probíhá dosud u sedmi případů hodnocení možné souvislosti na podkladě pravděpodobného časového vztahu a pozitivní dechallenge, což potvrzuje, že souvislost je možná nebo ji alespoň nelze vyloučit.

Pro PT „vaginální krvácení“ obdržel držitel rozhodnutí o registraci v průběhu sledovaného období 5 nezávažných případů a celkově pak 18 případů. Protože vaginální krvácení není zahrnuto do informací o přípravku pro chlorchinaldol/promestrien a vzhledem k předloženým kumulativním údajům a pěti nově hlášeným případům vaginálního krvácení, podezření na mechanický původ krvácení a zdravotní stav léčených pacientek, který je ve většině případů náchylný k lokálnímu poranění a krvácení, dospěl výbor PRAC k závěru, že kauzální souvislost mezi chlorchinaldolem/promestriem a vaginálním krvácením nelze vyloučit a vaginální krvácení by mělo být zahrnuto do informací o přípravku.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se chlorchinaldolu (vaginální tableta) / promestrienu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících chlorchinaldol (vaginální tableta) / promestrien zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem chlorchinaldolu (vaginální tableta)/promestrienu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby dotčené členské státy a žadatelé o registraci / držitelé rozhodnutí o registraci odpovídajícím způsobem přihlíželi k tomuto stanovisku skupiny CMDh.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Je třeba upravit toto upozornění:

Před zahájením léčby má být provedeno úplné klinické a gynekologické vyšetření. V průběhu léčby je nutný lékařský dohled. ~~V případě metroragie je nutné pátrat po příčině.~~ **Během podávání vaginálních tablet obsahujících chlorchinaldol/promestrien byly hlášeny případy vaginálního krvácení. V případě výskytu vaginálního krvácení je nutné léčbu přerušit a zjistit původ krvácení.**

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „*Poruchy reprodukčního systému a prsu*“ s frekvencí „*není známo*“ (z dostupných údajů nelze určit) je třeba doplnit tento nežádoucí účinek:

Vaginální krvácení

Příbalová informace

- Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek používat

Upozornění a opatření

Během podávání vaginálních tablet obsahujících chlorchinaldol/promestrien byly hlášeny případy poševního krvácení. V případě výskytu poševního krvácení je nutné léčbu přerušit a poradit se s lékařem.

- Bod 4. Možné nežádoucí účinky

Je třeba doplnit následující nežádoucí účinek s frekvencí „*není známo*“ (z dostupných údajů nelze určit):

Poševní krvácení

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v květnu 2017
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	1. července 2017
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	30. srpna 2017