

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for chlorquinaldol (vaginaltablet)/promestrien blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at fremlægge en kumulativ gennemgang af tilfælde med vaginalblødning, herunder menoragi og metroragi, samt en analyse af relevante rapporterede tilfælde fra alle informationskilder (undersøgelser og litteratur).

Kumulativt blev der gennem en sikkerhedsdatabasesøgning identificeret 30 tilfælde af vaginalblødning og andre blødnings-/hæmoragitilfælde efter markedsføring hos patienter, der blev eksponeret for vaginal chlorquinaldol/promestrien (søgekriterier: foretrukne termer "menoragi", "metroragi", "vaginalblødning", "genitalblødning", "postmenopausal hæmoragi", "kontaktblødning".) Af disse 30 kumulativt rapporterede tilfælde blev 3 anset for alvorlige, og 21 blev medicinsk bekræftet. Positiv seponering blev konstateret i 11 tilfælde (hvoraf 7 blev medicinsk bekræftet), og der sås 1 tilfælde af geneksponering, mens der konstateredes negativ seponering i 2 tilfælde. Der blev i 2 tilfælde gennemført en gynækologisk undersøgelse, og det blev konstateret, at blødningen formentlig havde en mekanisk ætiologi relateret til vaginaltablettens kontakt med skedens slimhinde, der var atrofisk, tør og irriteret. Årsagssammenhængen mellem blødningshændelserne og administrationen af promestrien/chlorquinaldol blev af indehaveren af markedsføringstilladelsen bedømt som ikkevurderbar i 15 tilfælde, usandsynlig i 8 tilfælde og mulig i 7 tilfælde. Selvom det anerkendes, at der i de fleste tilfælde mangler relevant information til at kunne foretage en korrekt vurdering af årsagssammenhængen, er der stadig 7 tilfælde, som blev vurderet som værende muligvis relaterede på grundlag af en mulig tidsmæssig sammenhæng og positiv seponering, hvilket bekræfter, at en sammenhæng er mulig eller i det mindste ikke kan udelukkes.

For så vidt angår den foretrukne term vaginalblødning modtog indehaveren af markedsføringstilladelsen indberetninger af 5 ikke-alvorlige tilfælde i den omfattede periode og kumulativt i alt 18 tilfælde. Da vaginalblødning ikke er inkluderet i produktinformationen for chlorquinaldol/promestrien, og i betragtning af de fremlagte kumulative data og de 5 nye rapporterede tilfælde af vaginalblødning, den mistænkte mekaniske ætiologi ved blødning, og den medicinske tilstand hos de behandlede patienter, som i de fleste tilfælde er prædisponerede for lokale skader og blødning, er PRAC af den opfattelse, at en årsagssammenhæng mellem chlorquinaldol/promestrien og vaginalblødning ikke kan udelukkes, og at vaginalblødning bør fremgå af produktinformationen.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for chlorquinaldol (vaginaltablet)/promestrien er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder chlorquinaldol (vaginaltablet)/promestrien, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende {det/de aktive stof(fer) i henhold til EURD-listen} allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de berørte medlemsstater og ansøgerne/indehaverne af markedsføringstilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's standpunkt.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Punkt 4.4

Advarslen bør ændres som følger:

Inden påbegyndelse af behandling bør der gennemføres en fuld klinisk og gynækologisk undersøgelse. Medicinsk monitorering er nødvendig under behandlingen. ~~I tilfælde af metroragi er det nødvendigt at finde en årsag.~~ **Der er rapporteret vaginalblødning under behandling med chlorquinaldol/promestrien-vaginaltabletter. I tilfælde af vaginalblødning er det nødvendigt at seponere behandlingen og finde ud af blødningens ætiologi.**

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning bør tilføjes under systemorganklassen *Det reproduktive system og mammae* med hyppigheden *ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)*:

Vaginalblødning

Indlægsseddel

- Pkt. 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge

Advarsler og forsigtighedsregler

Der er rapporteret vaginalblødning under behandling med chlorquinaldol/promestrien-vaginaltabletter. I tilfælde af vaginalblødning skal du stoppe behandlingen og tage kontakt til din læge.

- Pkt. 4. Bivirkninger

Følgende bivirkning bør tilføjes med hyppigheden: *ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)*:

Vaginalblødning

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde maj 2017
Oversættelserne af bilagene til indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	1. juli 2017
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	30. august 2017