

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Chlorquinaldol (Vaginaltabletten)/Promestrien wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, unter Verwendung aller Informationsquellen (Studien, Literatur) eine kumulative Überprüfung von Fällen vaginaler Blutungen, einschließlich Menorrhagie und Metrorrhagie, vorzulegen und außerdem eine Analyse der berichteten relevanten Fälle hinzuzufügen.

Eine Sicherheitsdatenbank identifizierte kumulativ 30 Fälle vaginaler Blutungen und anderer Blutungsereignisse nach der Markteinführung bei Patientinnen, die vaginales Chlorquinaldol/Promestrien angewendet hatten (Suchkriterien: bevorzugte Bezeichnungen (MedDRA) „Menorrhagie“, „Metrorrhagie“, „vaginale Blutung“, „Genitalblutung“, „postmenopausale Blutung“, „Blutung beim Koitus“). Von diesen 30 kumulativ berichteten Fällen wurden 3 Fälle als schwerwiegend und 21 Fälle als medizinisch bestätigt eingestuft. Eine positive Dechallenge (Erholung nach Absetzen) wurde in 11 Fällen festgestellt (7 medizinisch bestätigt) und eine positive Rechallenge (erneute Anwendung) in 1 Fall. Negative Dechallenges wurden in 2 Fällen beobachtet. Eine gynäkologische Untersuchung wurde in 2 Fällen durchgeführt und führte zu dem Schluss, dass die Blutung wahrscheinlich auf eine mechanische Ursache im Zusammenhang mit dem Kontakt der Vaginaltablette mit der vaginalen Schleimhaut zurückzuführen ist, in Anbetracht der atrophischen, trockenen und gereizten Schleimhaut. Ein kausaler Zusammenhang zwischen den Blutungsereignissen und der Verabreichung von Promestrien/Chlorquinaldol wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in 15 Fällen als nicht beurteilbar, in 8 Fällen als unwahrscheinlich und in 7 Fällen als möglich erachtet. Auch unter Berücksichtigung der in den meisten Fällen fehlenden relevanten Informationen für eine angemessene Kausalitätsbeurteilung, bleiben noch immer sieben Fälle, die aufgrund eines plausiblen zeitlichen Zusammenhangs und positiver Dechallenge als möglicherweise im Zusammenhang stehend beurteilt wurden. Dies bestätigt, dass ein Zusammenhang möglich ist oder zumindest nicht ausgeschlossen werden kann.

Für die Nebenwirkung mit der Bezeichnung (Preferred Term) „vaginale Blutung“ erhielt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 5 nicht schwere Fälle während des abgedeckten Zeitraums und kumulativ 18 Fälle. Da „vaginale Blutung“ nicht in den Produktinformationen von Chlorquinaldol/Promestrien aufgeführt ist, war der PRAC unter Berücksichtigung der vorgelegten kumulativen Daten und der 5 neu berichteten Fälle von vaginalen Blutungen, der mutmaßlichen mechanischen Ursache der Blutungen und des Gesundheitszustandes der behandelten Patientinnen, der in den meisten Fällen zu einer Prädisposition für lokale Verletzungen und Blutungen führte, der Auffassung, dass der Kausalzusammenhang zwischen Chlorquinaldol/Promestrien und vaginalen Blutungen nicht ausgeschlossen werden kann und „vaginale Blutung“ in die Produktinformationen aufgenommen werden sollte.

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 für Chlorquinaldol/Promestrien der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Chlorquinaldol/Promestrien enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh vertritt die Position, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die {Wirkstoff(e) gemäß EURD-Liste} enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedstaaten sowie der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen diese Position der CMDh berücksichtigen.

Anhang II

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

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

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt überarbeitet werden:

Es sollte eine vollständige klinische und gynäkologische Untersuchung vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Während der Behandlung ist eine ärztliche Überwachung erforderlich. ~~Im Falle einer Metrorrhagie muss die Ursache geklärt werden.~~ **Es wurden Fälle vaginaler Blutungen während der Verabreichung von Chlorquinaldol/Promestrien Vaginaltabletten berichtet. Im Falle einer vaginalen Blutung muss die Behandlung beendet und die Ursache der Blutung geklärt werden.**

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse* mit der Häufigkeit *Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)* hinzuzufügen:

Vaginale Blutung

Packungsbeilage

- Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Anwendung beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Es wurden Fälle vaginaler Blutungen während der Verabreichung von Chlorquinaldol/Promestrien Vaginaltabletten berichtet. Im Falle einer vaginalen Blutung muss die Behandlung beendet und ein Arzt aufgesucht werden.

- Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Die folgende Nebenwirkung ist mit der Häufigkeit *Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)* hinzuzufügen:

Vaginale Blutung

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Mai 2017
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	1. Juli 2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	30. August 2017