

Aneks I
Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących chlorchinaldolu z promestrieniem (tabletki dopochwowe), wnioski naukowe są następujące:

Do podmiotu odpowiedzialnego zwrócono się o przedstawienie zbiorczego przeglądu przypadków krwawienia z pochwy, w tym krwawienia miesięczkowego i krwotoku macicznego, a także o dołączenie analizy odpowiednich zgłoszonych przypadków i wykorzystanie wszystkich źródeł informacji (badań, literatury).

W wyniku przeszukiwania bazy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, znaleziono łącznie 30 zgłoszonych po dopuszczeniu do obrotu przypadków krwawienia z pochwy i innych krwawień (krwotoków) u pacjentek narażonych na działanie chlorchinaldolu z promestrieniem, stosowanymi dopochwowo (kryteria wyszukiwania: preferowane terminy: „Krwawienie miesięczne”, „Krwotok maciczny”, „Krwotok z pochwy”, „Krwotok z narządów rodnych”, „Krwotok pomenopauzalny”, „Krwawienie po stosunku”). Z tych łącznie zgłoszonych 30 przypadków, 3 przypadki uznano za ciężkie, a 21 przypadków potwierdzono medycznie. Pozytywny skutek odstawienia leku odnotowano w 11 przypadkach (7 potwierdzonych medycznie), nawrót objawów po wznowieniu leczenia w 1 przypadku, a nieustąpienie objawów po odstawieniu leku stwierdzono w 2 przypadkach. W 2 przypadkach przeprowadzono badanie ginekologiczne i stwierdzono, że etiologia krwawienia była prawdopodobnie mechaniczna i miała związek z kontaktem tabletki dopochwowej z atroficzną, suchą i podrażnioną błoną śluzową pochwy, ~~która była atroficzna, sucha i podrażniona~~. Związek przyczynowy krwawień z podaniem promestrienu z chlorchinaldolem został uznany przez podmiot odpowiedzialny za niemożliwy do oceny w 15 przypadkach, mało prawdopodobny w 8 przypadkach i możliwy w 7 przypadkach. Uznając, że w większości przypadków nie ma ~~brak~~ istotnych informacji do właściwej oceny związku przyczynowego, wciąż istnieje 7 przypadków, które oceniono jako mogące mieć związek ze stosowaniem leku. Dokonano tego w oparciu o prawdopodobny związek czasowy i pozytywny skutek odstawienia leku (*positive dechallenge*), co potwierdza, że taki związek jest możliwy lub przynajmniej nie można go wykluczyć.

W przypadku krwotoku z pochwy podmiot odpowiedzialny otrzymał w okresie objętym analizą 5 zgłoszeń przypadków nie uznanych za ciężkie, a łącznie 18 przypadków. Z uwagi na to, że krwawienie z pochwy nie zostało zamieszczone w drukach informacyjnych chlorchinaldolu z promestrieniem i biorąc pod uwagę przekazane dane zbiorcze i 5 nowych zgłoszonych przypadków krwawienia z pochwy, podejrzewaną mechaniczną etiologię krwawienia i stan zdrowia leczonych pacjentek, który w większości przypadków predysponuje do lokalnych urazów i krwawień, komitet PRAC stwierdza, że nie można wykluczyć związku przyczynowego między stosowaniem chlorchinaldolu z promestrieniem a krwawieniem z pochwy i krwawienie z pochwy należy wprowadzić do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących chlorchinaldolu z promestrieniem (tabletki dopochwowe) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających chlorchinaldol z promestrieniem (tabletki dopochwowe) pozostaje niezmienny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy

dotatkowe produkty lecznicze zawierające [nazwa substancji czynnej (czynnych) znajdującej (znajdujących) się na liście EURD] są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby odpowiednie państwa członkowskie i wnioskodawcy lub podmioty odpowiedzialne w należyty sposób uwzględnili niniejszą opinię CMDh.

Aneks II
Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów
leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach
procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst **jest podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy zmienić ostrzeżenie w następujący sposób:

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić pełne badanie kliniczne i ginekologiczne. W trakcie leczenia konieczny jest nadzór lekarza. ~~W przypadku metrorrhagii konieczne jest określenie jej przyczyny.~~ **Podczas podawania tabletek dopochwowych zawierających chlorchinaldol z promestrieniem notowano przypadki krwawienia z pochwy. W razie wystąpienia krwawienia z pochwy konieczne jest przerwanie stosowania tego leku i określenie przyczyny krwawienia.**

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „zaburzenia układu rozrodczego i piersi” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością *nieznaną* (częstość *nie może być określona na podstawie dostępnych danych*):

Krwawienie z pochwy

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Podczas podawania tabletek dopochwowych zawierających chlorchinaldol z promestrieniem notowano przypadki krwawienia z pochwy. W razie wystąpienia krwawienia z pochwy konieczne jest przerwanie stosowania tego leku i konsultacja z lekarzem.

- Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Należy dodać następujące działanie niepożądane z częstością: częstość *nieznaną* (*częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych*):

Krwawienie z pochwy

Aneks III
Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w maju 2017 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	1 lipca 2017 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	30 sierpnia 2017 r.