

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-σεις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη χλωροκιναλδόλη (κολπικά δισκία)/την προμεστριένη (promestriene), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να παρουσιάσει μια αθροιστική επανεξέταση των περιστατικών κολπικής αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένης μηνορραγίας και μητρορραγίας, καθώς και μια ανάλυση των σχετικών αναφερθέντων περιστατικών με χρήση όλων των πηγών πληροφοριών (μελέτες, βιβλιογραφία).

Αθροιστικά, από έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε βάσεις δεδομένων ασφάλειας προέκυψαν, μετά την κυκλοφορία, 30 περιστατικά κολπικής αιμορραγίας και άλλων συμβάντων αιμορραγίας/αιμορραγικών συμβάντων σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε κολπική χλωροκιναλδόλη/προμεστριένη (promestriene) (κριτήρια αναζήτησης: Προτιμώμενοι όροι (PT) «μηνορραγία», «μητρορραγία», «κολπική αιμορραγία», «αιμορραγία γεννητικών οργάνων», «μετακλιμακτηριακή αιμορραγία», «αιμορραγία κατά τη συνουσία»). Από αυτά τα 30 περιστατικά που αναφέρθηκαν αθροιστικά, 3 περιστατικά θεωρήθηκαν σοβαρά και 21 περιστατικά επιβεβαιώθηκαν ιατρικά. Θετική υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή του φαρμάκου (dechallenge) παρατηρήθηκε σε 11 περιστατικά (7 ιατρικά επιβεβαιωμένα) και θετική επανεμφάνιση των συμπτωμάτων μετά την επανέναρξη της χορήγησης του φαρμάκου (rechallenge) σε 1 περιστατικό, ενώ αρνητική υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή του φαρμάκου παρατηρήθηκε σε 2 περιστατικά. Μετά τη διενέργεια γυναικολογικής εξέτασης σε 2 περιστατικά, διαπιστώθηκε ότι η αιμορραγία ήταν πιθανώς μηχανικής αιτιολογίας λόγω της επαφής του κολπικού δισκίου με την κολπική βλεννογόνο, δεδομένου ότι ήταν ατροφική, ξηρή και ερεθισμένη. Η αιτιολογική συσχέτιση των συμβάντων αιμορραγίας με τη χορήγηση χλωροκιναλδόλης/προμεστριένης θεωρήθηκε από τον ΚΑΚ μη αξιολογήσιμη σε 15 περιστατικά, μη πιθανή σε 8 περιστατικά και πιθανή σε 7 περιστατικά. Αναγνωρίζοντας ότι στα περισσότερα περιστατικά λείπουν οι σχετικές πληροφορίες για κατάλληλη αξιολόγηση της αιτιολογίας, υπάρχουν ακόμη 7 περιστατικά που αξιολογήθηκαν ως πιθανώς σχετιζόμενα βάσει εύλογης χρονικής σχέσης και θετικής υποχώρησης των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή του φαρμάκου, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι η συσχέτιση είναι πιθανή ή, τουλάχιστον, δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Για τον προτιμώμενο όρο «κολπική αιμορραγία», ο ΚΑΚ έλαβε 5 μη σοβαρά περιστατικά κατά τη διάρκεια της καλυπτόμενης περιόδου και 18 περιστατικά αθροιστικά. Καθώς η κολπική αιμορραγία δεν περιλαμβάνεται στις πληροφορίες προϊόντος για τη χλωροκιναλδόλη/προμεστριένη και, λαμβανομένων υπόψη των αθροιστικών δεδομένων που παρασχέθηκαν και των 5 νέων αναφερθέντων περιστατικών κολπικής αιμορραγίας, της πιθανολογούμενης μηχανικής αιτιολογίας της αιμορραγίας και της ιατρικής κατάστασης των υπό θεραπεία ασθενών που, στις περισσότερες περιπτώσεις, προδιαθέτουν για τοπικές κακώσεις και αιμορραγία, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ χλωροκιναλδόλης/προμεστριένης και κολπικής αιμορραγίας δεν μπορεί να αποκλειστεί και ότι η κολπική αιμορραγία θα πρέπει να συμπεριληφθεί στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη χλωροκιναλδόλη (κολπικά δισκία)/προμεστριένη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) χλωροκιναλδόλη (κολπικά δισκία)/προμεστριένη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν). Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν {δραστική(-ες) ουσία(-ες), όπως αυτή(-ες) καταχωρήθηκε(-αν) στον κατάλογο EURD} και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και οι αιτούντες/κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας να λάβουν δεόντως υπόψη την παρούσα γνώμη της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Πρέπει να αναθεωρηθεί μια προειδοποίηση, ως εξής:

Πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μια πλήρης κλινική και γυναικολογική εξέταση. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι απαραίτητη η ιατρική παρακολούθηση. Σε περίπτωση μηνομητρορραγίας, πρέπει οπωσδήποτε να αναζητηθεί η αιτία. **Κατά τη χορήγηση κολπικών δισκίων χλωροκιναιδόλης/προμεστριένης έχουν αναφερθεί περιστατικά κολπικής αιμορραγίας. Σε περίπτωση κολπικής αιμορραγίας, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία και να αναζητηθεί η αιτιολογία της αιμορραγίας.**

- Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού» (μη γνωστή συχνότητα, δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια:

Κολπική αιμορραγία

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε ...

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Κατά τη χορήγηση κολπικών δισκίων χλωροκιναιδόλης/προμεστριένης έχουν αναφερθεί περιστατικά κολπικής αιμορραγίας. Σε περίπτωση κολπικής αιμορραγίας, πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία και να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

- Παράγραφος 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί με ένδειξη συχνότητας: *μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):*

Κολπική αιμορραγία

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Μάιο του 2017
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	1 Ιουλίου 2017
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	30 Αυγούστου 2017