

## **Liite I**

### **Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt kloorikinaldolia (emätintabletti) / promestrieenia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin esittämään kumulatiivinen arviointi emätinverenvuodon tapauksista mukaan lukien menorragia ja metrorragia, ja myös sisällyttämään analyysi asiaan liittyvistä raportoiduista tapauksista ja käyttämään kaikkia tietolähteitä (tutkimukset, kirjallisuus).

Turvallisuustietokantahaussa havaittiin kumulatiivisesti 30 markkinoilletulon jälkeen ilmoitettua emätinverenvuodon tapausta ja muita verenvuototapahtumia potilailla, jotka olivat altistuneet emättimen kautta käytettävälle kloorikinaldolille/promestrieenille (hakukriteerit: suositellut termit (PT-termit) "menorragia", "metrorragia", "emätinverenvuoto", "genitaaliverenvuoto", "yhdyntään liittyvä verenvuoto"). Näistä tapauksista 30 ilmoitettiin kumulatiivisesti, 3 tapausta pidettiin vakavina ja 21 tapausta lääkäri vahvisti. Haittatapahtuma hävisi lopetettaessa hoito 11 tapauksessa ("positive dechallenge", 7 lääkärin vahvistamaa tapausta) ja yhdessä tapauksessa haittatapahtuma palasi, kun hoito aloitettiin uudelleen ("positive rechallenge"); kahdessa tapauksessa haittatapahtuma ei hävinnyt, kun hoito lopetettiin ("negative dechallenge"). Gynekologinen tutkimus tehtiin kahdessa tapauksessa; niiden perusteella verenvuoto johtui todennäköisesti mekaanisesta syystä emätintabletin koskettaessa emättimen limakalvoa, sillä se oli atrofinen, kuiva ja ärtynyt. Myyntiluvan haltija katsoi, että verenvuototapahtumien syy-yhteyttä promestrieenin/kloorikinaldolin käyttöön ei voitu arvioida 15 tapauksessa, se oli epätodennäköistä 8 tapauksessa ja mahdollista 7 tapauksessa. Vaikka useimmissa tapauksissa asianmukaiset tiedot kunnollisen kausaalisen arvioinnin tekemiseksi puuttuvat, edelleen on seitsemän tapausta, jotka on arvioitu mahdollisesti hoitoon liittyviksi vakuuttavan temporaalisen yhteyden perusteella ja ottaen huomioon, että haittatapahtuma hävisi, kun hoito lopetettiin ("positive dechallenge"). Tämä vahvistaa sen, että yhteys on mahdollinen tai ainakaan sitä ei voida sulkea pois.

Suosittelun termin "emätinverenvuoto" osalta myyntiluvan haltijalle ilmoitettiin 5 ei-vakavasta tapauksesta tutkittuna ajankohtana ja 18 tapauksesta kumulatiivisesti. Koska emätinverenvuoto ei sisälly kloorikinaldolin/promestrieenin valmistetietoihin ja ottaen huomioon toimitetut kumulatiiviset tiedot ja 5 uutta raportoitua emätinverenvuototapausta, verenvuodon epäilty mekaaninen syy ja hoitoa saaneiden potilaiden sairaus, joka useimmissa tapauksissa altistaa paikallisille vaurioille ja verenvuodolle, PRAC katsoo, että kloorikinaldolin/promestrieenin ja emätinverenvuodon välistä kausaalista yhteyttä ei voida poissulkea ja että emätinverenvuoto tulisi sisällyttää valmistetietoihin.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Kloorikinaldolia (emätintabletti) / promestrieenia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että kloorikinaldolia (emätintabletti) / promestrieenia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasuhde on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisten turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin {EURD-luettelon mukainen vaikuttavan aineen nimi} sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee, että asianosaiset jäsenvaltiot ja hakijat / myyntiluvan haltijat ottavat tämän CMDh:n lausunnon asianmukaisesti huomioon.



## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset** (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

## Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Muutetaan varoitus seuraavasti:

Täydellinen kliininen ja gynekologinen tutkimus on tehtävä ennen hoidon aloittamista. Lääkärin seuranta on tarpeen hoidon aikana. ~~Metrorragiatapauksissa on tarpeen selvittää syy.~~

**Emätinverenvuototapauksista on ilmoitettu käytettäessä kloorikinaldoli/promestrieeni-emätintabletteja. Emätinverenvuototapauksissa on lopetettava hoito ja selvitettävä verenvuodon syy.**

- Kohta 4.8

Elinjärjestelmäluokkaan *Sukupuolielimet ja rinnat* on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on *tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*:

### **Emätinverenvuoto**

## Pakkausseloste

- Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät

Varoitukset ja varotoimet

**Emätinverenvuototapauksista on ilmoitettu käytettäessä kloorikinaldoli/promestrieeni-emätintabletteja. Emätinverenvuodon ilmetessä on lopetettava hoito ja otettava yhteys lääkäriin.**

- Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Lisätään seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on: *tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*

### **Emätinverenvuoto**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

|                                                                                                |                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| CMDh:n lausunnon hyväksyminen:                                                                 | CMDh:n kokous toukokuussa 2017 |
| Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:   | 1. heinäkuuta 2017             |
| Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus): | 30. elokuuta 2017              |