

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la / des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant chlorquinaldol (comprimé vaginal) / promestriène, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Il a été demandé au TAMM de présenter une revue cumulative des cas de saignements vaginaux, dont les ménorragies et les métrorragies, et d'inclure une analyse des cas déclarés pertinents en utilisant toutes les sources d'information (études, littérature).

Cumulativement, une recherche menée dans la base de données de sécurité d'emploi a identifié 30 cas déclarés de saignements vaginaux et d'autres événements de saignement/d'hémorragie chez des patientes prenant du chlorquinaldol/promestriène par voie vaginale (critères de recherche : termes préférés (TP) « Ménorragie », « Métrorragie », « Hémorragie vaginale », « Hémorragie génitale », « Hémorragie postménopausique », « Saignement postcoïtal »). Parmi ces 30 cas déclarés cumulativement, 3 cas ont été considérés comme étant graves et 21 cas ont reçu une confirmation médicale. Un déchallenge positif a été noté dans 11 cas (7 confirmés médicalement) et un rechallenge positif dans 1 cas, un déchallenge négatif a été noté dans 2 cas. Un examen gynécologique a été effectué dans 2 cas et a conclu que les saignements étaient probablement dus à une étiologie mécanique liée au contact du comprimé vaginal avec la muqueuse du vagin étant donné que celle-ci était atrophique, sèche et irritée. Le TAMM a considéré qu'il n'était pas possible d'estimer le lien de causalité entre les événements de saignement et l'administration de promestriène/chlorquinaldol dans 15 cas, que le lien était peu probable dans 8 cas et possible dans 7 cas. Étant donné que les informations permettant d'établir la causalité correctement sont manquantes dans la plupart des cas, il reste sept cas estimés comme présentant un lien éventuel en raison d'une relation temporelle plausible et d'un déchallenge positif, ce qui confirme qu'un lien de causalité est possible ou du moins ne peut être exclu.

Pour le terme préféré d'hémorragie vaginale, le TAMM a reçu 5 cas non graves pendant la période concernée, et 18 cas cumulativement. Étant donné que les saignements vaginaux ne sont pas inclus dans les informations du produit pour le chlorquinaldol/promestriène, et en tenant compte des données cumulatives fournies et des 5 nouveaux cas de saignement vaginal déclarés, de l'étiologie mécanique présumée pour le saignement, et du fait que l'état médical des patientes traitées prédispose dans la plupart des cas à des lésions locales et à des saignements, le PRAC estime qu'il n'est pas possible d'exclure un lien de causalité entre le chlorquinaldol/promestriène et les saignements vaginaux et que ces derniers doivent être inclus dans les informations du produit.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives chlorquinaldol (comprimé vaginal) / promestriène, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le chlorquinaldol (comprimé vaginal) / promestriène demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant {principe(s) actif(s) tel(s) qu'ils sont désigné(s) dans la liste EURD} actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être révisée comme suit :

Un examen clinique et gynécologique complet doit être effectué avant le début du traitement. Une surveillance médicale est nécessaire sous traitement. ~~En cas de métrorragies, la recherche d'une étiologie s'impose.~~ **Des cas de saignements vaginaux ont été rapportés pendant l'administration de chlorquinaldol / promestriène comprimé vaginal. En cas de saignements vaginaux, il est nécessaire d'arrêter le traitement et de rechercher l'étiologie du saignement.**

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté pour la classe de systèmes d'organes *Affections des organes de reproduction et du sein* avec une fréquence *indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)* :

Saignements vaginaux

Notice

- Section 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre

Mises en garde et précautions

Des cas de saignements vaginaux ont été rapportés pendant l'administration de chlorquinaldol / promestriène comprimé vaginal. En cas de saignement vaginal, il est nécessaire d'arrêter le traitement et de rechercher l'étiologie du saignement.

- Rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

L'effet indésirable suivant doit être ajouté avec une fréquence : *indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)* :

Saignements vaginaux

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de mai 2017
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	1 ^{er} juillet 2017
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	30 août 2017