

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o procjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za klorkinaldol (tableta za rodnicu) / promestrien, znanstveni su zaključci sljedeći:

Od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zatraženo je da dostavi kumulativni pregled slučajeva s vaginalnim krvarenjem, uključujući menoragiju i metroragiju, te da također uključi analizu relevantnih prijavljenih slučajeva koristeći sve izvore podataka (ispitivanja, literaturu).

Kumulativno, pretraživanjem baze podataka o sigurnosti primjene pronađeno je 30 slučajeva vaginalnog krvarenja i drugih krvarenja/hemoragije u bolesnica koje su bile izložene vaginalnom klorkinaldolu/promestrienu nakon stavljanja lijeka u promet (kriteriji pretraživanja: preporučeni pojmovi (engl. *preferred terms*, PT-ovi) „menoragija”, „metroragija”, „vaginalno krvarenje”, „genitalno krvarenje”, „postmenopauzalno krvarenje”, „krvarenje pri snošaju”). Od tih 30 kumulativno prijavljenih slučajeva, 3 slučaja smatraju se ozbiljnima, a 21 slučaj medicinski je potvrđen. Povlačenje nuspojave nakon prekida primjene lijeka (pozitivan *dechallenge*) primijećeno je u 11 slučajeva (7 medicinski potvrđenih), a ponovno pojavljivanje nuspojave nakon ponovnog uvođenja lijeka (pozitivan *rechallenge*) primijećeno je u 1 slučaju, a u 2 slučaja nuspojava se nije povukla nakon prekida primjene lijeka (negativan *dechallenge*). Ginekološki pregled proveden je u 2 slučaja te je zaključeno da je do krvarenja vjerojatno došlo zbog mehaničke etiologije povezane s kontaktom tablete za rodnicu s sluznicom rodnice koja je bila atrofična, suha i nadražena. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet smatra da se uzročna povezanost događaja krvarenja i primjene promestriena/klorkinaldola ne može utvrditi u 15 slučajeva, da je malo vjerojatna u 8 slučajeva i moguća u 7 slučajeva. Uzimajući u obzir to da u većini slučajeva nedostaju relevantni podatci za ispravnu procjenu uzročnosti, i dalje je u sedam slučajeva uzročnost procijenjena kao moguća na temelju uvjerljive vremenske povezanosti i pozitivnog *dechallenge*-a, čime se potvrđuje da je povezanost moguća ili da se ne može isključiti.

Za PT vaginalno krvarenje, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet zaprimio je tijekom obuhvaćenog razdoblja prijavu za 5 slučajeva koji nisu bili ozbiljni, a kumulativno je prijavljeno 18 slučajeva. Budući da vaginalno krvarenje nije uključeno u informacije o lijeku za klorkinaldol/promestrien i uzimajući u obzir kumulativne podatke te 5 novih prijavljenih slučajeva vaginalnog krvarenja, pretpostavljenu mehaničku etiologiju krvarenja i medicinsko stanje liječenih bolesnica što je u većini slučajeva predstavljalo predispoziciju za lokalne ozljede i krvarenje, PRAC smatra da se uzročna povezanost između klorkinaldola/promestriena i vaginalnog krvarenja ne može isključiti te da je vaginalno krvarenje potrebno uvrstiti u informacije o lijeku.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za klorkinaldol (tableta za rodnicu) / promestrien, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) klorkinaldol (tableta za rodnicu) / promestrien nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene procjene PSUR-a. Budući da su dodatni lijekovi koji sadrže {djelatna(e) tvar(i) prema EURD popisu}, trenutno odobreni u EU-u ili će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, CMDh preporučuje da relevantne države članice i podnositelji zahtjeva / nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4.

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Prije početka liječenja potrebno je obaviti potpuni klinički i ginekološki pregled. Tijekom liječenja potreban je nadzor liječnika. ~~U slučaju metroragije potrebno je istražiti uzrok.~~ **Prijavljeni su slučajevi vaginalnog krvarenja tijekom primjene tableta za rodnicu s klorkinaldolom/promestrienom. U slučaju vaginalnog krvarenja, potrebno je prekinuti liječenje i istražiti etiologiju krvarenja.**

- Dio 4.8.

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati pod „*Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki*“ unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalošću „*nepoznato*“ (*ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka*):

Vaginalno krvarenje

Uputa o lijeku

- Dio 2. Što morate znati prije primjene

Upozorenja i mjere opreza

Prijavljeni su slučajevi vaginalnog krvarenja tijekom primjene tableta za rodnicu s klorkinaldolom/promestrienom. U slučaju vaginalnog krvarenja, potrebno je prekinuti liječenje i obratiti se liječniku.

- Dio 4. Moguće nuspojave

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati uz učestalost: „*nepoznato*“ (*ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka*):

Vaginalno krvarenje

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastank CMDh-a u svibnju 2017.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	1. srpnja 2017.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	30. kolovoza 2017.