

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a klorkvinaldolra (hüvelytabletta) / promeszttriénre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A forgalombahozatali engedély jogosultját felkérték, hogy készítsen kumulatív értékelést a hüvelyi vérzéssel járó esetekről, beleértve a menorrhágiát és a metrorrhágiát, valamint mellékelje a jelentett releváns esetek elemzését is minden információforrás (vizsgálatok, szakirodalom) felhasználásával.

Összességében a biztonságossági adatbázisban végzett keresés során 30, a forgalomba hozatal követően történt, hüvelyi vérzéssel járó esetet és egyéb vérzéses eseményt azonosítottak hüvelyi klorkvinaldol/promeszttrién készítménnyel kezelt betegeknek (keresési feltételek: preferált kifejezések „menorrhagia”, „metrorrhagia”, „hüvelyi vérzés”, „genitális vérzés”, „posztmenopauzális vérzés”, „közösülés során jelentkező vérzés”). Ezen 30 kumulatív jelentett esetek közül hármat tekintettek súlyosnak, és 21-et erősítettek meg orvosilag. Pozitív *dechallenge* (a gyógyszeradagolás leállításával megszűnt) 11 esetben (7 orvosilag megerősítve), pozitív *rechallenge* (a tünetek újra jelentkeztek a gyógyszer ismételt adásakor) pedig egy esetben volt megfigyelhető, míg negatív *dechallenge*-et két esetben jegyezték fel. Két esetben végeztek nőgyógyászati vizsgálatot, és arra az eredményre jutottak, hogy a hüvelyi vérzés valószínűleg a hüvelytablettának a hüvely nyálkahártyájával való érintkezésével kapcsolatos, mechanikai eredetű volt, mivel a nyálkahártya atrófiás, száraz, irritált volt. A vérzéses események és a promeszttrién/klorkvinaldol alkalmazása közötti ok-okozati összefüggés a forgalombahozatali engedély jogosultja szerint nem volt értékelhető 15 esetben, valószínűtlen volt 8 esetben és lehetséges 7 esetben. Elismerve, hogy a legtöbb esetben a megfelelő ok-okozati értékeléshez hiányoznak a releváns információk, még mindig van hét olyan eset, amelyet úgy értékeltek, hogy lehetséges az összefüggés a plauzibilis időbeli kapcsolat és a pozitív *dechallenge* alapján, ami megerősíti, hogy az összefüggés lehetséges vagy legalábbis nem zárható ki.

A hüvelyi vérzés mint preferált kifejezés vonatkozásában a forgalombahozatali engedély jogosultjának 5 nem súlyos esetről számoltak be a vizsgált időszakban, összességében pedig 18 esetről. Mivel a hüvelyi vérzés nem szerepel a klorkvinaldol/promeszttrién kísérőirataiban, valamint figyelembe véve a benyújtott kumulatív adatokat és az 5 újonnan jelentett esetet hüvelyi vérzéssel, a vérzés feltételezett mechanikai eredetét és a kezelt betegek egészségi állapotát, amely a legtöbb esetben hajlamossá tesz a helyi sérülésekre és vérzésre, a PRAC úgy véli, hogy a klorkvinaldol/promeszttrién és a hüvelyi vérzés közötti ok-okozati összefüggés nem zárható ki, és a hüvelyi vérzést bele kell foglalni a kísérőiratokba.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A klorkvinaldol (hüvelytabletta) / promeszttrién készítményre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a klorkvinaldol (hüvelytabletta) / promeszttrién hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, {hatóanyagot(okat) EURD-lista bejegyzésként} tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és kérelmezők/forgalombahozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a jelen CMDh-állásfoglalást.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Egy figyelmeztetés módosítása szükséges az alábbiak szerint:

A kezelés megkezdése előtt teljes klinikai és nőgyógyászati vizsgálatot kell végezni. A kezelés alatt orvosi felügyelet szükséges. ~~Metrorrhagia esetén meg kell keresni az okot. A~~
klorkvinaldol / promeszttrién tartalmú hüvelytabletták alkalmazása során hüvelyi vérzés eseteiről számoltak be. Hüvelyi vérzés esetén le kell állítani a kezelést, és meg kell keresni a vérzés eredetét.

- 4.8 pont

„A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatást kell beilleszteni „nem ismert” (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) gyakorisággal:

Hüvelyi vérzés

Betegájékoztató

- 2. pont Tudnivalók az X alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A klorkvinaldol / promeszttrién tartalmú hüvelytabletták alkalmazása során előfordulhat hüvelyi vérzés. Amennyiben ilyen tapasztal, hagyja abba a kezelést és forduljon kezelőorvosához.

- 4. pont Lehetséges mellékhatások

Az alábbi mellékhatást kell beilleszteni „nem ismert” (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) gyakorisággal:

Hüvelyi vérzés

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2017. májusi CMDh-ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2017. július 1.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2017. augusztus 30.