

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
<dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per clorchinaldolo (compressa vaginale) / promestriene, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato invitato a presentare una revisione complessiva dei casi con sanguinamento vaginale, comprese emorragia e metrorragia, includendo anche un'analisi dei casi segnalati pertinenti e utilizzando tutte le fonti di informazione (studi, letteratura).

Nel complesso, una ricerca nella banca dati sulla sicurezza ha individuato 30 casi post-immissione in commercio di sanguinamento vaginale e altri eventi di sanguinamento/emorragia in pazienti esposte a clorchinaldolo/promestriene vaginale (criteri di ricerca: termini preferiti (PT) "Menorragia", "Metrorragia", "Emorragia vaginale", "Emorragia genitale", "Emorragia postmenopausale", "Sanguinamento coitale"). Di questi 30 casi segnalati complessivamente, tre sono stati considerati gravi e 21 sono stati confermati dal punto di vista medico. Sono stati osservati un dechallenge positivo in 11 casi (sette confermati dal punto di vista medico), un rechallenge positivo in un caso e un dechallenge negativo in due casi. In due casi è stato eseguito un esame ginecologico secondo le cui conclusioni il sanguinamento era probabilmente dovuto a eziologia meccanica correlata al contatto della compressa vaginale con la membrana mucosa vaginale, poiché quest'ultima era atrofica, secca e irritata. L'associazione causale degli eventi di sanguinamento con la somministrazione di promestriene/clorchinaldolo è stata considerata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non valutabile in 15 casi, improbabile in otto casi e possibile in sette. Pur se nella maggior parte dei casi mancano informazioni pertinenti per una corretta valutazione della causalità, restano sette casi che, secondo le valutazioni, sono potenzialmente correlati sulla base di una relazione temporale plausibile e dechallenge positivo, a conferma che un'associazione è possibile o comunque non può essere esclusa.

Per il PT emorragia vaginale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha riportato cinque casi non gravi durante il periodo preso in esame e 18 casi totali. Poiché il sanguinamento vaginale non è incluso nelle informazioni sul medicinale per clorchinaldolo/promestriene e considerando i dati complessivi forniti e i cinque nuovi casi segnalati con sanguinamento vaginale, la sospetta eziologia meccanica del sanguinamento e la condizione medica dei pazienti trattati che nella maggior parte dei casi predispongono a lesioni locali e sanguinamento, il Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza ritiene che l'associazione causale tra clorchinaldolo/promestriene e sanguinamento vaginale non possa essere esclusa e che il sanguinamento vaginale debba essere incluso nelle informazioni sul medicinale.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su clorchinaldolo (compressa vaginale) / promestriene il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente> <dei medicinali contenenti>

clorchinaldolo (compressa vaginale) / promestriene sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini < dell'autorizzazione> < delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda che gli Stati membri interessati e il richiedente / i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio prendano in debita considerazione il presente parere del CMDh, nella misura in cui altri medicinali contenenti { < principio attivo> < principi attivi> come < menzionato> < menzionati> nella lista EURD} sono attualmente autorizzati o saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato>
<dei medicinali autorizzati> a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Un'avvertenza deve essere rivista come segue:

Prima dell'inizio del trattamento deve essere eseguito un esame clinico e ginecologico completo. Durante il trattamento sono necessari controlli medici. ~~In caso di metrorragia, è necessario determinarne la causa.~~ **Sono stati segnalati casi di sanguinamento vaginale durante la somministrazione di compresse vaginali di clorchinaldolo / promestriene. In caso di sanguinamento vaginale è necessario interrompere il trattamento e individuare l'eziologia del sanguinamento.**

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione sistemica organica (SOC), *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*, con frequenza *non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)*:

Sanguinamento vaginale

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di usare

Avvertenze e precauzioni

Sono stati segnalati casi di sanguinamento vaginale durante la somministrazione di compresse vaginali di clorchinaldolo / promestriene. In caso di sanguinamento vaginale è necessario interrompere il trattamento e consultare il medico.

- Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta con frequenza: *non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)*

Sanguinamento vaginale

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di maggio 2017
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	1° luglio 2017
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	30 agosto 2017