

**I pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par hlorhinaldolu (vaginālajām tabletēm)/promestriēnu, zinātniskie secinājumi ir šādi.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam tika pieprasīts iesniegt apkopoto pārskatu par vaginālās asiņošanas gadījumiem, tostarp menorāģiju un metrorāģiju, kā arī iekļaut tajā analīzi par attiecīgajiem ziņotajiem gadījumiem un izmantot visus informācijas avotus (pētījumus, literatūras avotus).

Veicot meklēšanu drošuma datu bāzē, tika konstatēti pēcreģistrācijas periodā notikuši kopumā 30 vaginālās asiņošanas un cita veida asiņošanas/hemorāģijas notikumi pacientēm, kuras bija lietojušas hlorhinaldolu (vaginālās tabletes)/promestriēnu (meklēšanas kritēriji: ieteiktie termini (*PT*) "Menorāģija", "Metrorāģija", "Vaginālā asiņošana", "Ģenitālā asiņošana", "Asiņošana pēc menopauzes", "Asiņošana pēc dzimumakta"). No kopumā 30 ziņotajiem gadījumiem 3 gadījumi tika uzskatīti par nopietniem, un 21 gadījums tika medicīniski apstiprināts. 11 gadījumos tika konstatētas pozitīvas pārmaiņas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas (septiņi no šiem gadījumiem tika medicīniski apstiprināti), vienā gadījumā tika konstatētas pozitīvas pārmaiņas pēc zāļu lietošanas atsākšanas, bet divos gadījumos bija norādīts uz negatīvām pārmaiņām pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Divos gadījumos tika veikta ginekoloģiska izmeklēšana un secināts, ka asiņošanai varētu būt mehāniska izcelsme saistībā ar vaginālās tabletes saskarsmi ar maksts gļotādu, jo tā bija atrofiska, sausa un sakairināta. Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka cēloņsakarība starp asiņošanas notikumiem un promestriēna/hlorhinaldola lietošanu 15 gadījumos nebija izvērtējama, 8 gadījumos bija maz ticama un 7 gadījumos – iespējama. Atzīstot, ka vairumā gadījumu trūkst būtiskas informācijas, lai atbilstoši izvērtētu cēloņsakarību, tomēr tika novērtēts, ka septiņos gadījumos pastāv iespējama cēloņsakarība, pamatojoties uz ticamu īslaicīgu saistību un pozitīvām pārmaiņām pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, kas apliecina, ka šāda saikne ir iespējama vai vismaz to nevar izslēgt.

Par *PT* "Vaginālā asiņošana" reģistrācijas apliecības īpašnieks attiecīgajā periodā saņēma ziņojumus par pieciem gadījumiem, kas nebija nopietni, un kopumā saņēma ziņojumus par 18 gadījumiem. Tā kā vaginālā asiņošana nav iekļauta hlorhinaldola/promestriēna zāļu informācijā un ņemot vērā iesniegtos apkopotos datus un to, ka ziņots par pieciem jauniem vaginālās asiņošanas gadījumiem, kā arī ņemot vērā aizdomas par asiņošanas mehānisko izcelsmi un veselības stāvokli ārstētajām pacientēm, kam vairumā gadījumu bija nosliece uz lokāliem ievainojumiem un asiņošanu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarību starp hlorhinaldolu/promestriēnu nevar izslēgt un vaginālā asiņošana ir jāiekļauj zāļu informācijā.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

## Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par hlorhinaldolu (vaginālajām tabletēm)/promestriēnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur hlorhinaldolu (vaginālās tabletes)/promestriēnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CMDh* ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur {aktīvās(-o) vielas(-u) nosaukums atbilstoši *EURD* sarakstam}, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecību īpašniekiem atbilstīgi ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

## **II pielikums**

### **Grozījumi dažādās valstīs reģistrēto zāļu informācijā**

**Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos** (jaunais teksts ir **pasvītrots un izcelts**, dzēstais teksts pārsvītrots)

#### **Zāļu apraksts**

- 4.4. apakšpunkts

Brīdinājums jāpārstrādā šādi:

Pirms terapijas uzsākšanas jāveic pilna klīniskā un ginekoloģiskā izmeklēšana. Ārstēšanas laikā nepieciešama medicīniskā uzraudzība. ~~Metrorāģijas gadījumā ir jāmeklē tās cēlonis.~~ **Ir ziņots par vaginālās asinošanas gadījumiem, lietojot hlorhinaldola/promestriēna vaginālās tabletes. Vaginālās asinošanas gadījumā terapija ir jāpārtrauc un jānoskaidro asinošanas izcelsme.**

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasei *Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības* ar biežumu *nav zināmi* (*biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem*) pievienota šāda nevēlamā blakusparādība:

#### **Vaginālā asinošana.**

#### **Lietošanas instrukcija**

- 2. punkts. Kas Jums jāzina pirms zāļu lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

**Ir ziņots par vaginālās asinošanas gadījumiem, lietojot hlorhinaldola/promestriēna vaginālās tabletes. Vaginālās asinošanas gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc un jākonsultējas ar ārstu.**

- 4. punkts. Iespējamās blakusparādības

Jāpievieno šādas blakusparādības ar biežumu *nav zināmi* (*nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem*):

#### **Vaginālā asinošana.**

**III pielikums**

**Šis vienošanās ieviešanas grafiks**

## Šis vienošanās ieviešanas grafiks

|                                                                                                             |                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana                                                                           | 2017. gada maija <i>CMDh</i> sanāksme |
| Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm                                     | 2017. gada 1. jūlijs                  |
| Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu) | 2017. gada 30. augusts                |