

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor chlorquinaldol (vaginale tablet)/promestriene, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen werd verzocht een cumulatieve beoordeling te overleggen van de gevallen met vaginale bloeding, waaronder menorrhagie en metrorragie, en daarbij een analyse te overleggen van relevante gemelde gevallen, gebruik makend van alle informatiebronnen (onderzoeken, literatuur).

Bij een zoekopdracht in de veiligheidsdatabase werden cumulatief dertig gevallen gevonden van vaginale bloeding en andere hemorragische voorvallen na het in de handel brengen bij patiënten die werden blootgesteld aan vaginale chlorquinaldol/promestriene (zoekcriteria: voorkeurstermen (preferred terms, ofwel PT's)) "menorrhagie", "metrorragie", "vaginale bloeding", "genitale bloeding", "postmenopauzale bloeding", "coïtale bloeding"). Van deze dertig cumulatief gemelde gevallen werden drie gevallen als ernstig beschouwd en werden 21 gevallen medisch bevestigd. In elf gevallen werd positieve 'dechallenge' waargenomen (waarvan zeven medisch bevestigd) en in één geval positieve 'rechallenge'; in twee gevallen werd negatieve 'dechallenge' waargenomen. In twee gevallen werd een gynaecologisch onderzoek uitgevoerd en werd geconcludeerd dat de bloeding waarschijnlijk veroorzaakt werd door mechanische etiologie in verband met het contact van de vaginale tablet met het vaginale slijmvlies aangezien dit atrofisch, droog en geïrriteerd was. De vergunninghouder achtte het oorzakelijk verband tussen de hemorragische voorvallen en de toediening van chlorquinaldol/promestriene in 15 gevallen niet-beoordeelbaar, in acht gevallen onwaarschijnlijk en in zeven gevallen mogelijk. Er wordt erkend dat de causaliteit in de meeste gevallen moeilijk te beoordelen is vanwege het ontbreken van relevante informatie, maar toch wordt in zeven gevallen geoordeeld dat er een mogelijk verband bestaat op basis van een plausibele temporale samenhang en een positieve 'dechallenge', hetgeen bevestigt dat er mogelijk een verband is of dat een verband in ieder geval niet kan worden uitgesloten.

Voor de PT vaginale bloeding ontving de vergunninghouder tijdens de gedekte periode vijf niet-ernstige meldingen en cumulatief 18 gevallen. Aangezien vaginale bloeding niet is opgenomen in de productinformatie voor chlorquinaldol/promestriene en gezien de ingediende cumulatieve gegevens en de vijf nieuwe meldingen van vaginale bloeding, de vermoedelijke mechanische etiologie van de bloeding en de medische toestand van de behandelde patiënten die in de meeste gevallen predisponerend is voor lokaal letsel en bloeding, is het PRAC van mening dat het oorzakelijk verband tussen chlorquinaldol/promestriene en vaginale bloeding niet kan worden uitgesloten en dat vaginale bloeding moet worden opgenomen in de productinformatie.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor chlorquinaldol (vaginale tablet)/promestriene is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) chlorquinaldol (vaginale tablet)/promestriene bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te

worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die chlorquinaldol (vaginale tablet)/promestriene bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgeslaagd~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden aangepast:

Er dient een volledig klinisch en gynaecologisch onderzoek te worden uitgevoerd vóór de start van de behandeling. Medische controle is noodzakelijk tijdens de behandeling. ~~In het geval van metrorragie is het noodzakelijk te zoeken naar een oorzaak.~~ **Er zijn tijdens de toediening van vaginale tabletten chlorquinaldol/promestriene gevallen van vaginale bloeding gemeld. In het geval van vaginale bloeding is het noodzakelijk de behandeling te beëindigen en te zoeken naar de etiologie van de bloeding.**

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOC *Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen* met de frequentie *niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*:

Vaginale bloeding

Bijsluiter

- Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Er zijn tijdens de toediening van vaginale tabletten chlorquinaldol/promestriene gevallen van vaginale bloeding gemeld. In het geval van vaginale bloeding is het noodzakelijk te stoppen met de behandeling en contact op te nemen met uw arts.

- Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd met de frequentie: *niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*:

Vaginale bloeding

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	mei 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	1 juli 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	30 augustus 2017