

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących diklofenaku z mizoprostolem, wnioski naukowe są następujące:

Na podstawie opublikowanego w 2016 roku badania Auffret i wsp. dotyczącego wpływu narażenia na mizoprostol we wczesnym etapie ciąży na wystąpienie wad rozwojowych mózgu u płodu, w którym to badaniu wykazano, że częstość występowania wad rozwojowych u płodu jest tego samego rzędu, jak we wcześniej przeprowadzonych prospektywnych badaniach epidemiologicznych. Ponadto, zważywszy na dane przedstawione w ocenianych raportach PSUR dotyczących diklofenaku z mizoprostolem, komitet PRAC uznał, że uzasadnione będzie wprowadzenie w Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) zmian uwzględniających te działania teratogenne. Komitet PRAC uznał dodatkowo, że w drukach informacyjnych należy uwzględnić możliwe zagrożenia związane z narażeniem kobiet w ciąży na niesteroidowe leki przeciwzapalne, jak diklofenak, zgodnie z zapisami w tekstach ChPL kwasu acetylosalicylowego i niesteroidowych leków przeciwzapalnych, dotyczącymi ich stosowania w okresie ciąży oraz ryzyka poronienia i rozwoju wad wrodzonych, uzgodnionymi przez grupę roboczą PhVWP w kwietniu 2004 roku (patrz: *EMEA/12148/04/Final*).

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących diklofenaku z mizoprostolem grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancje czynne diklofenak i mizoprostol pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające diklofenak z mizoprostolem są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.3

Należy dodać następujące przeciwwskazanie:

[XX] jest przeciwwskazany do stosowania:

– u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.4, 4.6 i 4.8)

[...]

- Punkt 4.4

W ostrzeżeniach należy wprowadzić następujące zmiany:

Stosowanie u kobiet przed menopauzą ~~Nie stosować produktu [nazwa własna] u kobiet w wieku rozrodczym~~ (patrz też punkt 4.3) ~~należy przyjmować kobietom przed menopauzą~~, chyba że stosują one skuteczne metody antykoncepcji i zostały poinformowane o zagrożeniach związanych z przyjmowaniem tego produktu w okresie ciąży (patrz punkt 4.6).

W oznakowaniu opakowania należy wprowadzić następujące zmiany: „Nie stosować u kobiet ~~przed menopauzą~~ **w wieku rozrodczym**, chyba że stosują one skuteczne metody antykoncepcji”.

- Punkt 4.6

Ciąża

Stosowanie produktu [XX] jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży oraz planujących zajście w ciążę.

Mizoprostol

~~gdyż~~ Mizoprostol wywołuje skurcze macicy i może powodować przerwanie ciąży, przedwczesny poród, i śmierć płodu **lub wady rozwojowe płodu**. Stwierdzono związek między stosowaniem mizoprostolu a występowaniem wad wrodzonych. **U kobiet w ciąży narażonych na działanie mizoprostolu w pierwszym trymestrze ciąży notowano około 3-krotnie większe ryzyko wad rozwojowych niż w grupie kontrolnej, w której ryzyko to wynosiło 2%. Narażenie na mizoprostol w okresie prenatalnym wiązało się w szczególności z wystąpieniem: zespołu Möbiusa (wrodzone porażenie nerwu twarzowego, prowadzące do hipomimii, trudności ze ssaniem i polykaniem oraz ruchy gałek ocznych, z wadami kończyn lub bez), zespołu pasm owodniowych [miedzy innymi brak lub deformacja kończyn, zwłaszcza stopa końsko-szpotawa, wrodzony brak jednej lub obu rąk (ang. acheiria), oligodaktylia, rozszczep podniebienia] i wad rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego (wady rozwojowe mózgu i czaszki, bezmózgowie, wodogłowie, niedorozwój mózdzku, wady cewy nerwowej). Obserwowano również inne wady, w tym artrogrypozę.**

W związku z tym:

– pacjentkę należy poinformować o ryzyku działania teratogennego,
– jeśli po narażeniu na działanie mizoprostolu *in utero*, pacjentka chce kontynuować ciążę, konieczne jest uważne monitorowanie ciąży za pomocą USG, ze szczególnym uwzględnieniem oceny kończyn i głowy płodu.

Diklofenak

Również diklofenak może wywoływać przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego.

Hamowanie syntezy prostaglandyn może wpływać negatywnie na ciążę **i (lub) rozwój zarodka lub płodu**. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko ~~poronień samoistnych~~ **poronienia, wad wrodzonych serca i wytrzewienia** po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym stadium ciąży. **Całkowite ryzyko wad rozwojowych układu krążenia zwiększyło się z poniżej 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i czasem leczenia.** U zwierząt wykazano, że podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn prowadzi do zwiększenia przed- i poimplantacyjnej utraty zarodków **oraz do obumierania zarodka lub płodu**. **U zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy dodatkowo odnotowano zwiększoną częstość występowania różnych wad rozwojowych, w tym wad układu krążenia.**

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą działać na płód w następujący sposób:

- **toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (w tym przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);**
- **zaburzenia czynności nerek mogące prowadzić do niewydolności nerek z małowodziem.**

U matki i noworodka, pod koniec ciąży mogą prowadzić do:

- **wydłużenia czasu krwawienia w wyniku działania antyagregacyjnego, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek;**
- **hamowania czynności skurczowej macicy powodującego opóźnienie lub przedłużanie się porodu.**

Karmienie piersią

[...]

Płodność

[...]

Kobiety w wieku rozrodczym

Przed rozpoczęciem stosowania diklofenaku z mizoprostolem ~~k~~ **Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny** **należy koniecznie poinformować o ryzyku działania teratogennego** ~~stosować~~. **Nie rozpoczynać stosowania produktu**, do czasu upewnienia się, że **kobieta** nie jest w ciąży i że została w pełni poinformowana o znaczeniu stosowania odpowiedniej antykoncepcji w okresie przyjmowania produktu. Jeśli podejrzewa się, że kobieta jest w ciąży, **leczenie należy natychmiast przerwać (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.8).**

- Punkt 4.8

Częstość występowania działania niepożądanego „wady wrodzone” należy zmienić na „często”, a preferowany termin należy zmienić na „wady rozwojowe płodu” jak poniżej:

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne:

Częstość występowania „~~Rzadko~~” „często” wady wrodzone wady rozwojowe płodu

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku [XX]

Kiedy nie przyjmować leku [XX]:

Jeśli pacjentka:

- **jest w wieku rozrodczym i nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji, aby nie dopuścić do zajścia w ciążę (w celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt „Ciąża”)**

[...]

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku [XX] należy omówić to z lekarzem **lub farmaceutą**.

Jeśli pacjentka:

- **jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę (patrz punkt „Ciąża”); ze względu na ryzyko dla płodu przyjmowanie leku [XX] należy natychmiast przerwać.**
- **jest w wieku rozrodczym (patrz punkt „Ciąża”); ze względu na ryzyko dla płodu, ważne jest, aby podczas przyjmowania leku stosować skuteczną metodę antykoncepcji.**

[...]

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Pacjentka nie powinna stosować **przyjmować leku** [XX], jeśli jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub jeśli próbuje zajść w ciążę. Pacjentka powinna poinformować lekarza o planowanej ciąży.

Ze względu na możliwe ryzyko uszkodzenia płodu przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku pacjentka musi się upewnić, że nie jest w ciąży. Kobiety, u których nie wystąpiła jeszcze menopauza, w okresie przyjmowania tego leku ~~powinny~~ **muszą** stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Lekarz musi poinformować pacjentkę o zagrożeniach, jakie wiążą się z zajściem w ciążę w okresie przyjmowania leku [XX], gdyż lek ten może wywoływać poronienie, przedwczesny poród lub nieprawidłowy rozwój płodu (wady wrodzone). Jeśli pacjentka jest w ciąży, nie powinna NIGDY przyjmować tego leku, gdyż może to mieć poważny wpływ na dziecko, szczególnie na jego serce, płuca i (lub) nerki, aż do spowodowania śmierci. Jeśli pacjentka przyjęła ten lek w okresie ciąży, powinna porozmawiać o tym z lekarzem. Jeśli pacjentka podejmie decyzję o kontynuowaniu ciąży, należy ją uważnie monitorować za pomocą badania USG, ze szczególnym uwzględnieniem oceny kończyn i głowy płodu.

Karmienie piersią

Jeśli pacjentka karmi piersią, przed przyjęciem tego leku powinna zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty. Nie stosować leku [XX] w okresie karmienia piersią.

Przed przyjęciem tego leku należy zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Rzadko: mogą występować z częstością do 1 na 1000 osób **Często: mogą występować z częstością do 1 na 10 osób** **nieprawidłowy rozwój płodu** wady wrodzone.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w marcu 2018 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do zaopiniowania właściwym organom krajowym:	5 maja 2018 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	4 lipca 2018 r.