

## **Приложение I**

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за диклофенак/мизопропростол, научните заключения са, както следва:

Въз основа на проучване, проведено от Auffret et al. 2016 г., за ефекта от експозицията на мизопропростол по време на ранна бременност върху развитието на церебрални аномалии, което показва честота на фетални малформации от същия порядък както при предходни проспективни епидемиологични проучвания, както и с оглед на данните, представени в разглеждания ПАДБ за диклофенак/мизопропростол, PRAC счита, че преразглеждането на кратката характеристика на продукта (КХП) за включване на тератогенността е необходимо. В допълнение, PRAC също счита за важно, че възможните рискове при експозиция на нестероидни противовъзпалителни лекарства като диклофенак при бременни жени, в съответствие с текстовете, включени в КХП на ацетилсалицилова киселина и тези на нестероидните противовъзпалителни лекарства, по отношение на използването по време на бременност и риска от спонтанен аборт и вродени малформации, както е съгласувано с PhVWP през м. април 2004 г. – (Реф.: ЕМЕА/12148/04/Final), трябва да бъдат отразени в продуктовата информация.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

## **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за диклофенак/мизопропростол CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) диклофенак/мизопропростол, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи диклофенак/мизопропростол, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

## **Приложение II**

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е задръжан)

#### Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.3

Трябва да бъде включено противопоказание, както следва:

[XX] е противопоказан при:

[...]

**- жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точки 4.4, 4.6 и 4.8)**

[...]

- Точка 4.4

Предупреждението трябва да бъде променено, както следва:

Употреба при пременопаузални **При жени с детероден потенциал** (вж. също точка 4.3) **[име на продукта]** трябва не трябва да се използва при пременопаузални жени, освен ако те не използват ефективна контрацепция и са били информирани относно рисковете, ако приемат продукта по време на бременност (вж. точка 4.6).

На етикета ще бъде посочено: „Да не се употребява при пременопаузални жени **с детероден потенциал**, освен ако не използват ефективна контрацепция“.

- Точка 4.6

#### Бременност

[XX] е противопоказан при бременни жени и такива, планиращи бременност.

#### Мизопроустол:

Мизопроустол индуцира контракции на матката и се свързва с аборт, преждевременно раждане, смърт на плода **и фетални малформации**. Употребата на мизопроустол се свързва с **родилни дефекти**. **Приблизително 3-кратно повишение на риска от малформации се съобщава при случаи на бременност с експозиция на мизопроустол по време на първия триместър в сравнение с честота 2% в контролната група. По-конкретно пренаталната експозиция на мизопроустол се свързва със синдром на Moebius (вродена лицева парализа, водеща до хипомимия, проблеми със сукането и гълтането и движението на очите, със или без дефекти на крайниците); синдром на пристягане от амниотични върви (деформации/ампутации на крайниците, особено конско-варусно (криво) стъпало, ахейрия, олигодактилия, цепнато небце) и аномалии на централната нервна система (церебрални и краниални аномалии, като аненцефалия, хидроцефалия, церебеларна хипоплазия, дефекти на невралната тръба). Наблюдавани са и други дефекти, включително артрогрипоза.**

#### Следователно:

**- Жените трябва да бъдат информирани за риска от тератогенност.**

**- Ако пациентката желае да продължи износването на бременността след експозиция на мизопроустол *in utero*, трябва да се извърши внимателно проследяване на бременността чрез ултразвуково сканиране, като се обръща особено внимание на крайниците и главата.**

### Диклофенак:

Диклофенак също така може да предизвика преждевременно затваряне на ductus arteriosus. Инхибирането на синтеза на простагландин може да окаже неблагоприятно влияние върху бременността и/или ембрионалното/феталното развитие. Данните от епидемиологични проучвания предполагат повишен риск от ~~енотанен аборт~~ спонтанен аборт и сърдечни малформации и гастрохиза след употреба на инхибитори на синтеза на простагландин през ранните етапи на бременността. Абсолютният риск от сърдечносъдова малформация е повишен от по-малко от 1% до приблизително 1,5%. Смята се, че рискът се повишава с дозата и продължителността на лечението. Доказано е, че при животни прилагането на инхибитори на синтеза на простагландини води до повишена пре- и постимплантационна загуба и ембрио-фетална смъртност. В допълнение на това се съобщава за повишени честоти на различни малформации, включително сърдечносъдови, при животни, на които е прилаган инхибитор на синтеза на простагландини по време на периода на органогенезата.

По време на третия триместър на бременността всички инхибитори на синтеза на простагландини може да изложат фетуса на:

- кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на ductus arteriosus и пулмонална хипертония);
- бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидроамнион;

майката и новороденото в края на бременността на:

- вероятно удължаване на времето на кървене, антиагрегиращ ефект, който може да се получи дори при много ниски дози.
- инхибиране на маточните контракции, водещо до забавяне или удължаване на раждането.

Кърмене

[...]

Фертилитет

[...]

### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал ~~не трябва~~ трябва да бъдат информирани за риска от тератогенност преди лечение с започване на диклофенак-мизопропростол. Лечението не трябва да се започва, докато не бъде изключена бременност, и жените трябва да бъдат консултирани относно важността на адекватна контрацепция по време на лечението. При подозрения за бременност ~~употребата на продукта~~ лечението трябва да се прекрати незабавно (вж. точка 4.3, 4.4 и 4.8).

- Точка 4.8

Честотата на нежеланата реакция „родови дефекти“ трябва да бъде променена на „Чести“, а предпочитаният термин (ПТ) трябва да бъде променен на „фетални малформации“, както следва:

*Вродени, фамилни и генетични нарушения:*

Честота „Редки“ „Чести“ родови дефекти фетални малформации

## Листовка

Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете [XX]

Не приемайте [XX]

Ако:

- **сте жена в детородна възраст и не използвате ефективен метод на контрацепция за избягване на забременяване (вижте точка „Бременност“ за допълнителна информация).**

[...]

Предупреждения и предпазни мерки:

Говорете с Вашия лекар **или фармацевт**, преди да приемете [XX]

Ако:

- **сте бременна или планирате бременност (вижте точка „Бременност“). Поради риска за плода лечението Ви с [XX] трябва да се прекрати незабавно.**
- **сте жена в детородна възраст (вижте също точка „Бременност“). Важно е да използвате ефективна контрацепция, докато приемате това лекарство.**

[...]

**Бременност, кърмене и фертилитет**

### **Бременност**

Не използвайте **приемайте [XX]**, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако планирате да забременеете.

**Поради възможния риск от увреждане на плода, трябва да сте сигурна, че не сте бременна, преди да започнете лечение.** Жените, които не са достигнали менопауза, трябва **трябва** да използват надеждна контрацепция, докато приемат това лекарство.

**Вашият лекар ще Ви информира за рисковете, ако забременеете, докато приемате [XX], тъй като това може да предизвика спонтанен аборт, преждевременно раждане, отклонения в развитието на плода (вродени дефекти). НИКОГА не трябва да приемате това лекарство, ако сте бременна, тъй като това може да има тежки последици за Вашето дете, особено по отношение на сърцето, белите дробове и/или бъбреците, включително смърт. Ако сте получили лечение с това лекарство по време на бременността, говорете с Вашия лекар. Ако решите да износите бременността, тогава трябва да се извърши внимателно проследяване на бременността чрез ултразвукови изследвания, като се обръща особено внимание на крайниците и главата.**

### **Кърмене**

Ако кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Не използвайте [XX], докато кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

4. Възможни нежелани реакции

**Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души. Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души**  
**абнормно формиране на плода** **родови дефекти.**

### **Приложение III**

**График за изпълнение на настоящото становище**

## График за изпълнение на настоящото становище

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| Приемане на становището на CMDh:   | м. март, на заседание на CMDh |
| Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:                                   | 5 май 2018 г.                 |
| Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба): | 4 юли 2018 г.                 |