

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) diklofenaku/misoprostolu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě studie autorů Auffret et al. z roku 2016 o vlivu misoprostolu na mozkové anomálie v časném těhotenství, která prokázala řádově stejnou míru fetálních malformací jako předchozí prospektivní epidemiologické studie, a s ohledem na údaje uvedené v revidované zprávě / revidovaných zprávách PSUR pro diklofenak/misoprostol se výbor PRAC domnívá, že revize souhrnu údajů o přípravku (SmPC), pokud jde o teratogenitu, je opodstatněná. Výbor PRAC také považoval za důležité, aby informace o přípravku odrážely možná rizika vystavení těhotných žen nesteroidním protizánětlivým lékům, jako je diklofenak, a aby byly v souladu s SmPC kyseliny acetylsalicylové a nesteroidních protizánětlivých léků ve vztahu těhotenství a riziku spontánního potratu a vrozených malformací, jak bylo schváleno skupinou PhVWP v dubnu 2004 – (ref. č.: EMEA/12148/04/Final).

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se diklofenaku/misoprostolu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících diklofenak/misoprostol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem diklofenaku/misoprostolu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.3

Kontraindikace mají být doplněny následujícím způsobem:

Přípravek [XX] je kontraindikován u:

[...]

- žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají účinnou antikoncepci (viz body 4.4, 4.6 a 4.8)

[...]

- Bod 4.4

Upozornění má být upraveno následujícím způsobem:

Použití u žen před menopauzou ~~U žen, které mohou otěhotnět~~ (viz také bod 4.3), ~~se nemá se nesmí~~ **přípravek [název přípravku] používat u žen před menopauzou**, pokud ženy nepoužívají účinnou antikoncepci a nebyly poučeny o rizicích užívání přípravku v těhotenství (viz bod 4.6).

Štítek bude uvádět: „Není určeno ženám, které ~~před menopauzou~~ **mohou otěhotnět**, pokud nepoužívají účinnou antikoncepci“.

- Bod 4.6

Těhotenství

Přípravek [XX] je kontraindikován u těhotných žen a u žen plánujících těhotenství.

Misoprostol:

~~protože m~~ Misoprostol vyvolává kontrakce dělohy a je spojen s potraty, předčasným porodem a, úmrtím plodu **a fetálními malformacemi**. Použití misoprostolu bylo spojeno s porodními defekty.

Přibližně 3krát zvýšené riziko malformací bylo hlášeno u těhotenství, během nichž byl misoprostol užíván v prvním trimestru, ve srovnání s 2 % výskytem v kontrolní skupině. Prenatální expozice byla spojena především s Moebiovým syndromem (vrozenou paralýzou obličeje vedoucí k hypomimii, problémům se sáním a polykáním a pohyby očí s defekty končetin nebo bez nich); syndromem amniového pásu (deformitami/amputacemi končetin, zejména koňskou nohou, acheirií, oligodaktylií, rozštěpem patra a dalšími vadami) a anomáliemi centrálního nervového systému (mozkovými a lebečnými anomáliemi jako například anencefalií, hydrocefalií, hypoplazií mozečku a defekty neurální trubice). Byly pozorovány i další defekty včetně artrogrypózy.

Z toho důvodu:

- Ženy mají být informovány o riziku teratogenity.

- Přeje-li si pacientka pokračovat v těhotenství po vystavení dělohy misoprostolu, musí být prováděno pečlivé ultrazvukové sledování těhotenství se zvláštním důrazem na končetiny a hlavu.

Diklofenak:

Také diklofenak může způsobit předčasný uzávěr ductus arteriosus.

Inhibice syntézy prostaglandinu může nepříznivě ovlivnit těhotenství a/nebo vývoj embrya/fétu.

Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko spontánního potratu, srdečních malformací a rozštěpu břišní stěny po podání inhibitorů syntézy prostaglandinu v časném těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulární malformace bylo zvýšeno z méně než 1 % až na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že riziko se zvyšuje s dávkou a dobou trvání terapie. U zvířat se ukázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinu vede ke zvýšené preimplantační a postimplantační ztrátě a embryonální/fetální letalitě. Zvýšený výskyt různých malformací, včetně kardiovaskulárních, byl navíc hlášen u zvířat, kterým byl podán inhibitor syntézy prostaglandinu během období organogeneze.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinu vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (s předčasným uzávěrem ductus arteriosus a pulmonální hypertenzí);
- renální dysfunkci, která se může rozvinout do renálního selhání s oligohydramniem;

matku na konci těhotenství a novorozence:

- možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku na trombocyty, který se může objevit i při velmi nízkých dávkách;
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k oddálenému nebo prodlouženému porodu.

Kojení

[...]

Fertilita

[...]

Ženy v reprodukčním věku

Ženy, které mohou otěhotnět, ~~nesmí~~ musí být informovány o riziku teratogenity před léčbou zahájit léčbu diklofenakem-misoprostolem. Léčba nesmí být zahájena, pokud není vyloučeno těhotenství, a ženy mají být plně poučeny o významu vhodné antikoncepce během probíhající léčby. Existuje-li podezření na těhotenství, ~~podávání přípravku má~~ léčba musí být ihned přerušena (viz body 4.3, 4.4 a 4.8).

- Bod 4.8

Frekvence nežádoucího účinku „porodní defekty“ má být změněna na „časté“ a preferovaný termín má být změněn na „fetální malformace“ následujícím způsobem.

Vrozené, familiální a genetické vady:

Frekvence „vzácné“ „časté“ porodní defekty fetální malformace

Příbalová informace

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [XX] užívat

Neužívejte přípravek [XX],
jestliže:

- jsíte žena ve věku, kdy můžete otěhotnět a nepoužíváte účinnou antikoncepční metodu, abyste zabránila otěhotnění (další informace viz bod týkající se „Těhotenství“).

[...]

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku [XX] se porad'te se svým lékařem **nebo lékárníkem** jestliže:

- **jste těhotná nebo plánujete otěhotnět (viz bod týkající se „Těhotenství“). Kvůli riziku pro plod musí být léčba přípravkem [XX] ihned přerušena;**
- **jste žena ve věku, kdy můžete otěhotnět (viz také bod týkající se „Těhotenství“). Během užívání tohoto přípravku je důležité používat účinnou antikoncepci.**

[...]

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

~~Nepoužívejte~~ **Neužívejte přípravek [XX]**, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo se pokoušíte otěhotnět. Pokud plánujete otěhotnět, informujte svého lékaře.

Kvůli možnému riziku poškození plodu se před zahájením léčby musíte ujistit, že nejste těhotná.

Ženy, které ještě nedosáhly menopauzy, ~~mají~~ **musí** používat spolehlivou antikoncepci při užívání tohoto přípravku.

Otěhotníte-li během léčby přípravkem [XX], lékař Vás bude informovat o vážných rizicích, neboť užívání přípravku může způsobit samovolný potrat, předčasný porod, abnormální růst plodu (vrozené vady). NIKDY nesmíte užívat tento přípravek, jste-li těhotná, neboť to může mít závažný dopad na Vaše dítě, zejména na vývoj srdce, plic a/nebo ledvin, a může to vést i k jeho úmrtí. Pokud jste byla léčena tímto přípravkem během těhotenství, sdělte to svému lékaři. Rozhodnete-li se v těhotenství pokračovat, musí být prováděno pečlivé ultrazvukové sledování těhotenství se zvláštním důrazem na končetiny a hlavu.

Kojení

Pokud kojíte, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Nepoužívejte přípravek [XX], pokud kojíte.

~~Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.~~

4. Možné nežádoucí účinky

~~Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1000 osob~~ **Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob**
abnormální vývoj plodu ~~vrozené vady~~

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v březnu
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	5. května 2018
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	4. července 2018