

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for diclofenac/misoprostol er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Baseret på et forsøg af Auffret et al. i 2016 om virkningen på cerebrale anomalier ved eksponering for misoprostol tidligt i graviditeten, som påviste en forekomst af fostermisdannelser af samme størrelsesorden som tidligere prospektive epidemiologiske forsøg, og på baggrund af de data, som blev fremlagt i de reviderede PSUR'er for diclofenac/misoprostol, har PRAC vurderet, at en revision af produktresuméet er berettiget for at afspejle teratogenicitet. PRAC fandt det ligeledes vigtigt, at de mulige risici ved eksponering for non-steroid antiinflammatoriske lægemidler såsom diclofenac hos gravide kvinder afspejles i produktinformationen i overensstemmelse med den ordlyd, der findes i produktresuméerne for acetylsalicylsyre og non-steroid antiinflammatoriske lægemidler med hensyn til brug under graviditet og risiko for spontan abort og medfødte misdannelser som bestemt af Den Europæiske bivirkningskomité (PhVWP) i april 2004 - (Ref: EMEA/12148/04/Final).

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for diclofenac/misoprostol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder diclofenac/misoprostol, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende diclofenac/misoprostol allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.3

Følgende kontraindikation skal tilføjes:

[XX] er kontraindiceret hos:

[...]

- Kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.4, 4.6 og 4.8)

[...]

- Pkt. 4.4

Følgende advarsel skal revideres:

~~Brug hos præmenopausale~~ **Hos kvinder i den fertile alder** (se også pkt. 4.3) må **[produktnavn]** ~~bør~~ ikke anvendes ~~hos præmenopausale kvinder~~ medmindre de anvender sikker kontraception og er blevet informeret om de risici, der er forbundet med at tage dette produkt i tilfælde af graviditet (se pkt. 4.6).

På etiketten skal følgende fremgå: 'Må ikke anvendes af ~~præmenopausale~~ kvinder **i den fertile alder**, medmindre de anvender sikker prævention'.

- Pkt. 4.6

Graviditet

[XX] er kontraindiceret hos gravide kvinder og hos kvinder, som planlægger at blive gravide.

Misoprostol:

~~førdi~~ **Misoprostol** inducerer livmoderkontraktioner og er forbundet med spontan abort, for tidlig fødsel, og fosterdød **og fostermisdannelser**. Anvendelse af misoprostol har været forbundet med ~~fødselsdefekter~~. **Der er blevet rapporteret om en ca. 3 gange øget risiko for misdannelser under graviditeter, hvor fosteret blev udsat for misoprostol i første trimester, sammenlignet med en forekomst på 2 % i kontrolgruppen. Prænatal eksponering for misoprostol har især været forbundet med Moebius syndrom (medfødt ansigtsslammelse, der fører til hypomimi, problemer med amning og synkning og øjenbevægelser, med eller uden defekter i lemmer); amnionbåndsyndrom (bl.a. defekter i lemmer/amputationer, især klumpfod, akiri, oligodactyli, læbe-ganespalte) og anomalier i centralnervesystemet (cerebrale og kraniale anomalier såsom anencefali, hydrocefali, cerebellar hypoplasi, neuralrørsdefekter). Der er observeret andre defekter, herunder artrogrypose.**

Heraf følger, at:

- Kvinder skal informeres om risikoen for teratogenicitet.

- Hvis patienten ønsker at fortsætte med graviditeten efter at have været udsat for misoprostol in utero, skal graviditeten overvåges omhyggeligt ved hjælp af ultralydsscanning med særlig fokus på lemmerne og hovedet.

Diclofenac:

~~Diclofenac~~ kan desuden forårsage for tidlig lukning af ductus arteriosus.

Hæmning af prostaglandinsyntese kan have en negativ virkning på graviditeten **og/eller embryo/føtal udvikling**. Data fra epidemiologiske studier antyder en forøget risiko for ~~spontan abort~~ **spontan abort**

og for **hjertermisdannelser og gastroschisis** efter brug af prostaglandinsyntesehæmmere tidligt i graviditeten. **Den absolutte risiko for kardiovaskulære misdannelser blev forøget fra under 1% op til cirka 1,5%. Risikoen antages at stige med dosis og varighed af behandlingen.** Hos dyr er det vist, at administration af en prostaglandinsyntesehæmmer fører til øget præ- og postimplantationstab **og embryo/føtal dødelighed. Derudover er der rapporteret om øget forekomst af forskellige misdannelser, herunder kardiovaskulære misdannelser hos dyr, som fik en prostaglandinsyntesehæmmer i den organdannende periode.**

I tredje trimester af graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehæmmere udsætte fosteret for:

- **Kardiopulmonær toksicitet (med præmatur lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension).**
- **Renaldysfunktion, som kan udvikle sig til nyreinsufficiens med oligo-hydroamniose.**

I slutningen af graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehæmmere udsætte moderen og det nyfødte barn for:

- **Mulig forlængelse af blødningstiden, en antikoagulerende effekt, som kan forekomme selv ved meget lave doser,**
- **Hæmning af livmodersammentrækningerne, hvilket fører til forsinket eller forlænget fødsel.**

Amning

[...]

Fertilitet

[...]

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder ~~må ikke~~ **skal informeres om risikoen for teratogenicitet før behandling med** ~~startes på~~ diclofenac-misoprostol. **Behandling må ikke påbegyndes** før graviditet er udelukket, og **kvinder** skal rådgives grundigt om vigtigheden af sikker kontraception under behandlingen. Hvis der er mistanke om graviditet, **skal brug af produktet behandlingen straks seponeres (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).**

- Pkt. 4.8

Hyppigheden af bivirkningen "fødselsdefekter" skal ændres til "Almindelig", og den foretrukne term skal ændres til "fostermisdannelser":

Medfødte, familiære og genetiske sygdomme:

Hyppighed "Sjælden" "Almindelig" fødselsdefekt fostermisdannelser

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage [XX]

Tag ikke [XX]

hvis du:

- **er en kvinde i den fødedygtige alder, og du ikke bruger en effektiv præventionsmetode for at undgå at blive gravid (se afsnittet "Graviditet" for yderligere oplysninger).**

[...]

Advarsler og forsigtighedsregler:

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager [XX],

hvis du:

- **er gravid eller planlægger at blive gravid (se afsnittet om "Graviditet"). På grund af risikoen for fosteret skal behandlingen med [XX] straks afbrydes.**
- **er en kvinde i den fødedygtige alder (se også afsnittet om "Graviditet"). Det er vigtigt at bruge effektiv prævention, mens du tager dette lægemiddel.**

[...]

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

Du må ikke ~~bruge~~ **tage [XX]**, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Hvis du planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds.

På grund af den mulige risiko for fosterskader, skal du kontrollere, at du ikke er gravid, inden du påbegynder behandlingen. Kvinder, som ikke har nået overgangsalderen ~~bør~~ **skal** bruge effektiv prævention, mens de tager dette lægemiddel.

Din læge vil informere dig om risikoen, hvis du bliver gravid, mens du tager [XX], da det kan forårsage spontan abort, for tidlig fødsel, misdannelse af fosteret. Du må ALDRIG tage dette lægemiddel, hvis du er gravid, da det kan have alvorlige konsekvenser for dit barn, især for hjertet, lungerne og/eller nyrerne, samt død. Hvis du er blevet behandlet med dette lægemiddel under graviditeten, skal du kontakte lægen. Hvis du beslutter dig for at fortsætte med graviditeten, skal din graviditet overvåges omhyggeligt ved hjælp af ultralydsscanning med særlig fokus på lemmerne og hovedet.

Amning

Hvis du ammer, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel. Du må ikke tage [XX], mens du ammer.

Spørg lægen eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Sjælden: kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer. **Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer**

Misdannelse af fosteret fødselsdefekt.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde marts
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	5. maj 2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	4. juli 2018