

Cor. 1<sup>1</sup>

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

---

<sup>1</sup> 7 May 2018

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Diclofenac/Misoprostol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Auf der Grundlage einer Studie von Auffret et al. aus dem Jahr 2016 zu den Auswirkungen einer Exposition mit Misoprostol während der Frühschwangerschaft auf zerebrale Anomalien des Fötus, in der eine Rate fetaler Fehlbildungen in derselben Größenordnung nachgewiesen wurde wie in vorhergehenden prospektiven epidemiologischen Studien, und unter Berücksichtigung der Daten aus der Prüfung des/der PSUR zu Diclofenac/Misoprostol, kam der PRAC zum Schluss, dass eine Aktualisierung der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) unter Hinzufügung von Angaben zum Risiko einer Teratogenität erforderlich ist. Des Weiteren befand der PRAC es außerdem für wichtig, dass die möglichen Risiken in Zusammenhang mit der Exposition gegenüber nicht-steroidalen Entzündungshemmern wie Diclofenac bei schwangeren Frauen aus der Produktinformation hervorgehen, und zwar in Übereinstimmung mit der Formulierung in Fachinformationen zu Acetylsalicylsäure und nicht-steroidalen Entzündungshemmern in Bezug auf die Anwendung in der Schwangerschaft und das Risiko für Fehlgeburten und angeborene Fehlbildungen, wie von der PhVWP im April 2004 vereinbart – (Ref: EMEA/12148/04/Final).

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Diclofenac/Misoprostol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Diclofenac/Misoprostol enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Diclofenac/Misoprostol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.3

Die folgende Gegenanzeige ist hinzuzufügen:

[XX] ist kontraindiziert:

[...]

**- Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4, 4.6 und 4.8)**

[...]

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis ist wie folgt zu aktualisieren:

~~Gebärfähige Frauen~~ **[Produktbezeichnung]** soll **darf nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter** ~~gebärfähige Frauen~~ (siehe Abschnitt 4.3) verwendet werden, es sei denn, dass sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und über das Risiko einer Einnahme des Arzneimittels während der Schwangerschaft unterrichtet wurden (siehe Abschnitt 4.6).

Das Etikett wird wie folgt lauten: „Nicht für die Anwendung bei ~~gebärfähigen Frauen~~ **Frauen im gebärfähigen Alter** bestimmt, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.“

- Abschnitt 4.6

Schwangerschaft

[XX] ist bei Schwangeren und Frauen, die eine Schwangerschaft planen, kontraindiziert.

### Misoprostol:

~~da MM~~ Misoprostol induziert Uteruskontraktionen und wird mit Abort, Frühgeburt, ~~und~~ Totgeburt **und fetaler Missbildung** in Zusammenhang gebracht. ~~Die Anwendung von Misoprostol wird mit Missbildungen in Verbindung gebracht.~~ **Bei Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Misoprostol im ersten Trimenon wurde über ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko für Missbildungen berichtet, im Vergleich zu einer Inzidenz von 2 % in der Kontrollgruppe. Eine pränatale Exposition gegenüber Misoprostol wurde insbesondere mit Möbius-Syndrom (angeborene Fazialisparese mit Hypomimie, Saug- und Schluckproblemen sowie Störungen der Augenbewegungen mit oder ohne Fehlbildungen an Gliedmaßen), Amnionbandsyndrom (unter anderem Deformation von Gliedmaßen/Amputationen, insbesondere Klumpfuß, Acheirie, Oligodaktylie, Gaumenspalte) und Anomalien des zentralen Nervensystems (zerebrale und kraniale Anomalien, wie Anecephalie, Hydrocephalus, Kleinhirnhypoplasie, Neuralrohrdefekte) in Verbindung gebracht. Es wurden auch andere Defekte einschließlich Arthrogrypose beobachtet.**

### Infolgedessen:

**- Sollten Frauen über das Risiko einer Teratogenität informiert werden.**

**- Wenn die Patientin eine Fortsetzung der Schwangerschaft nach der Exposition mit Misoprostol in utero wünscht, sollte die Schwangerschaft engmaschig im Ultraschall überwacht werden, unter besonderer Kontrolle der Gliedmaßen und des Kopfes.**

### Diclofenac:

Auch Diclofenac kann zu vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus führen.

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft **und/oder die embryo-fetale Entwicklung** negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für ~~Spontanaborten~~ **Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis** nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. **Das absolute Risiko kardiovaskulärer Missbildungen erhöhte sich von weniger als 1 % auf etwa 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.** Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantarem Verlust **und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.**

**Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fetus folgenden Risiken aussetzen:**

- **kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)**
  - **Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann**
- die Mutter und das Neugeborene, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:**
- **mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann**
  - **Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorgangs**

Stillzeit

[...]

Fertilität

[...]

### **Frauen im gebärfähigen Alter**

Frauen im gebärfähigen Alter ~~sollten nicht mit~~ **müssen vor der Behandlung** mit Diclofenac/Misoprostol ~~behandelt werden~~ **über das Risiko einer Teratogenität aufgeklärt werden. Die Behandlung darf erst begonnen werden,** nachdem eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde, und **die Frauen** sind umfassend über die Bedeutung einer entsprechenden Kontrazeption während der Behandlung zu unterrichten. Falls eine Schwangerschaft vermutet wird, ist ~~das Arzneimittel~~ **die Behandlung** sofort abzusetzen (**siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8.**)

- Abschnitt 4.8

Die Häufigkeit der Nebenwirkung „Geburtsdefekte“ sollte in „häufig“ und die bevorzugte Bezeichnung wie folgt in „fetale Missbildungen“ geändert werden:

*Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen:*

*Häufigkeit* „selten“ **„häufig“** Geburtsdefekte **fetale Missbildungen**

### **Packungsbeilage**

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [XX] beachten?

[XX] darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung zur Vermeidung einer Schwangerschaft verwendet (siehe auch den Abschnitt „Schwangerschaft“ für weitere Angaben hierzu)

[...]

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie [XX] einnehmen,

- falls Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen (siehe Unterabschnitt „Schwangerschaft“ unten). Da ein Risiko für das ungeborene Kind besteht, muss die Behandlung mit [XX] umgehend beendet werden.
- wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind (siehe Unterabschnitt „Schwangerschaft“ unten). Es ist wichtig, dass Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels eine geeignete Empfängnisverhütungsmethode verwenden.

[...]

**Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

#### Schwangerschaft

~~Verwenden~~ **Nehmen Sie [XX] nicht ein**, wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Schwangerschaft planen.

**Da ein Risiko für das ungeborene Kind besteht, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor eine Behandlung begonnen wird.** Frauen, die noch nicht in den Wechseljahren sind, ~~sollten~~ **müssen** während der Einnahme dieses Arzneimittels eine geeignete Empfängnisverhütungsmethode verwenden.

**Ihr Arzt wird Sie auf die Risiken bei einer möglichen Schwangerschaft hinweisen, da [XX] eine Fehlgeburt, Frühgeburt oder Fehlbildung verursachen kann. Nehmen Sie dieses Arzneimittel NIEMALS ein, wenn Sie schwanger sind, da es auch schwerwiegende Auswirkungen auf Ihr Kind haben kann, insbesondere auf Herz, Lunge und/oder Nieren, und sogar zum Tod Ihres Kindes führen kann. Wenn Sie während der Schwangerschaft mit diesem Arzneimittel behandelt wurden, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Wenn Sie sich entscheiden, die Schwangerschaft fortzusetzen, muss die Entwicklung des Kindes durch sorgfältige Ultraschalluntersuchungen überwacht werden, bei denen besonders auf die Gliedmaßen und den Kopf des Kindes zu achten ist.**

#### Stillzeit

Wenn Sie stillen, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Wenden Sie [XX] nicht an, wenn Sie stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker im Rat.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

~~Selten: betrifft bis zu 1 von 1.000 Behandelten~~ **Häufig: betrifft bis zu 1 von 10 Behandelten**  
**Fehlbildungen des Fötus** ~~Geburtsfehler.~~

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im März
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	5. Mai 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	4. Juli 2018