

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη δικλοφενάκη / μισοπροστόλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Με βάση μια μελέτη των Auffret et al. του 2016 σχετικά με την επίδραση της έκθεσης στη μισοπροστόλη, κατά τη διάρκεια των πρώιμων σταδίων της κύησης, στις εγκεφαλικές ανωμαλίες, στην οποία καταδείχθηκε ποσοστό εμβρυϊκών δυσπλασιών της ίδιας τάξης μεγέθους με παλαιότερες προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες και με βάση τα δεδομένα που παρουσιάζονται στην(στις) αναθεωρημένη(-ες) ΕΠΠΑ για τη δικλοφενάκη / μισοπροστόλη, η PRAC έκρινε ότι είναι αναγκαία η αναθεώρηση της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ), ώστε να αντικατοπτρίζεται η τερατογονικότητα. Επιπλέον, η PRAC έκρινε επίσης ότι είναι σημαντικό να αντικατοπτρίζονται στις πληροφορίες του προϊόντος οι πιθανοί κίνδυνοι κατά την έκθεση σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, όπως η δικλοφενάκη σε έγκυες γυναίκες, σύμφωνα με τη διατύπωση που παρέχεται στις ΠΧΠ του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, όσον αφορά τη χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης και τον κίνδυνο αποβολής και συγγενών δυσπλασιών, όπως συμφωνήθηκε από την Ομάδα Εργασίας Φαρμακοεπαγρύπνησης (PhVWP) τον Απρίλιο του 2004 – (Κωδικός αναφοράς: EMEA/12148/04/Τελικό).

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη δικλοφενάκη / μισοπροστόλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) δικλοφενάκη / μισοπροστόλη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δικλοφενάκη / μισοπροστόλη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

## **Παράρτημα II**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)  
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράφη)

#### Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.3

Θα πρέπει να προστεθεί μια αντένδειξη ως εξής:

Το [XX] αντενδείκνυται σε:

[...]

**- Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παραγράφους 4.4, 4.6 και 4.8)**

[...]

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να αναθεωρηθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

Χρήση σε προεμμηνοπαυσιακές Σε γυναίκες **σε αναπαραγωγική ηλικία** (βλ. επίσης παράγραφο 4.3) **το [ονομασία προϊόντος]** δεν θα πρέπει **πρέπει** να χρησιμοποιείται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εκτός εάν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη και έχουν ενημερωθεί για τους κινδύνους από τη λήψη του προϊόντος εάν είναι έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6).

Η επισήμανση θα αναφέρει: «Δεν προορίζεται για χρήση σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες **σε αναπαραγωγική ηλικία**, παρά μόνο εάν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη».

- Παράγραφος 4.6

#### Κύηση

Το [XX] αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες και σε γυναίκες που σχεδιάζουν να αποκτήσουν παιδί.

#### **Μισοπροστόλη:**

επειδή η **μη** μισοπροστόλη επάγει συσπάσεις της μήτρας και συσχετίζεται με αποβολή, πρόωρο τοκετό, και εμβρυϊκό θάνατο **και εμβρυϊκές δυσπλασίες**. Η χρήση της μισοπροστόλης έχει συσχετιστεί με γενετικές ανωμαλίες. **Αναφέρθηκε περίπου 3πλάσιος κίνδυνος δυσπλασιών σε κύσεις που εκτέθηκαν σε μισοπροστόλη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, σε σύγκριση με επίπτωση στην ομάδα ελέγχου ίση με 2%. Συγκεκριμένα, η προγενετική έκθεση στη μισοπροστόλη έχει συσχετιστεί με σύνδρομο Moebius (συγγενής παράλυση του προσωπικού νεύρου που οδηγεί σε υπομιμία, προβλήματα με τη μύζηση και την κατάποση, καθώς και τις οφθαλμικές κινήσεις, με ή χωρίς ελλείμματα των άκρων), σύνδρομο αμνιακής ταινίας (παραμορφώσεις/ακρωτηριασμοί άκρων, ειδικά στρεβλοποδία, αχειρία, ολιγοδακτυλία, λυκόστομα και άλλα) και ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ανωμαλίες του εγκεφάλου και του κρανίου, όπως ανεγκεφαλία, υδροκεφαλία, υποπλασία της παρεγκεφαλίδας και ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα). Έχουν παρατηρηθεί άλλες ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένης της αρθρογρύπωσης.**

#### **Συνεπώς:**

**- Οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης.**

**- Σε περίπτωση που η ασθενής επιθυμεί να συνεχίσει την κύησή της μετά την έκθεση στη μισοπροστόλη in utero, πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της κύησης με υπερήχους, με ιδιαίτερη προσοχή στα άκρα και στην κεφαλή.**

#### **Δικλοφενάκη:**

Επίσης, η δικλοφενάκη μπορεί να προκαλέσει πρόωρη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου.

Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την κύηση **και/ή την εμβρυονική/εμβρυϊκή ανάπτυξη**. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο **εστώματος αποβολής αποβολής και καρδιακής δυσπλασίας, καθώς και γαστροσχισής**, μετά τη χρήση αναστολέων της σύνθεσης προσταγλανδινών σε πρώιμο στάδιο της κύησης. **Ο απόλυτος κίνδυνος καρδιαγγειακής δυσπλασίας αυξήθηκε από κάτω από 1% σε έως και περίπου 1,5%. Ο κίνδυνος θεωρείται ότι αυξάνεται όσο αυξάνεται η δόση και η διάρκεια της θεραπείας.**

Στα ζώα, η χορήγηση αναστολέων της σύνθεσης προσταγλανδινών έχει καταδειχθεί ότι προκαλεί αυξημένη απώλεια εμβρύων πριν και μετά την εμφύτευση **και εμβρυονική-εμβρυϊκή θνησιμότητα**. **Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αυξημένες επιπτώσεις ορισμένως δυσπλασιών, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών, σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε αναστολέας της σύνθεσης προσταγλανδινών κατά τη περίοδο της οργανογένεσης.**

**Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών ενδέχεται να εκθέσουν το έμβryo σε:**

- **καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρόωρη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση),**
- **νεφρική δυσλειτουργία, η οποία ενδέχεται να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγοϋδράμνιο.**

**τη μητέρα και το νεογνό, κατά το τέλος της κύησης, σε:**

- **πιθανή παράταση του χρόνου πήξης, μια αντι-συσσωρευτική δράση που μπορεί να παρουσιαστεί ακόμη και σε πολύ χαμηλές δόσεις,**
- **αναστολή των συσπάσεων της μήτρας, με αποτέλεσμα καθυστέρηση ή παράταση του τοκετού.**

Θηλασμός

[...]

Γονιμότητα

[...]

#### **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία**

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν θα πρέπει **πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης πριν από τη θεραπεία με** ξεκινθόν-δικλοφενάκη-μισοπροστόλη. **Δεν πρέπει να ξεκινά η θεραπεία** μέχρι να αποκλειστεί η κύηση, ενώ **οι γυναίκες** θα πρέπει να λαμβάνουν πλήρη ενημέρωση σχετικά με τη σημασία της επαρκούς αντισύλληψης κατά την υποβολή σε θεραπεία. Εάν πιθανολογείται κύηση, η χρήση του προϊόντος θα πρέπει **η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.8).**

- Παράγραφος 4.8

Η συχνότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας «γενετικές ανωμαλίες» θα πρέπει να αλλάξει σε «Συχνή» και ο προτιμώμενος όρος θα πρέπει να αλλάξει σε «εμβρυϊκές δυσπλασίες», ως εξής:

*Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές:*

*Συχνότητα «Σπάνιες» **«Συχνές»** γενετικές ανωμαλίες **εμβρυϊκές δυσπλασίες***

## Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [XX]

Μην πάρετε το [XX]

Σε περίπτωση που:

- **είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για την αποτροπή κύησης (βλ. παράγραφο «Κύηση» για περισσότερες πληροφορίες).**

[...]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις:

Απευθυνθείτε στον γιατρό **ή τον φαρμακοποιό** σας πριν πάρετε το [XX]

Σε περίπτωση που:

- **είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί (βλ. παράγραφο «Κύηση»). Λόγω του κινδύνου για το έμβryo, η θεραπεία σας με [XX] πρέπει να διακοπεί αμέσως.**
- **είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. επίσης παράγραφο «Κύηση»). Είναι σημαντική η χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο.**

[...]

**Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

### **Κύηση**

Μη χρησιμοποιήσετε **πάρετε το [XX]** εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

**Λόγω του πιθανού κινδύνου πρόκλησης βλάβης στο έμβryo, πρέπει να βεβαιωθείτε ότι δεν είστε έγκυος προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία.** Οι γυναίκες που δεν έχουν φτάσει σε εμμηνόπαυση θα πρέπει **πρέπει** να χρησιμοποιούν αξιόπιστη αντισύλληψη για όσο διάστημα παίρνουν αυτό το φάρμακο.

**Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τους κινδύνους εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το [XX], καθώς μπορεί να προκαλέσει αποβολή, πρόωρο τοκετό ή μη φυσιολογικό σχηματισμό του εμβρύου (γενετικές ανωμαλίες). Δεν θα πρέπει να παίρνετε ΠΟΤΕ αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος, καθώς μπορεί επίσης να έχει σοβαρές συνέπειες στο παιδί σας, ειδικά στην καρδιά, τους πνεύμονες ή/και τους νεφρούς, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου. Εάν έχετε λάβει θεραπεία με αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενημερώστε τον γιατρό σας. Εάν αποφασίσετε να συνεχίσετε την κύηση, πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της κύησης με υπερήχους, με ιδιαίτερη προσοχή στα άκρα και την κεφαλή.**

### **Θηλασμός**

Εάν θηλάζετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Μη χρησιμοποιείτε το [XX] ενώ θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

**Σπάνιες: ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα. Συχνές: ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα**  
**μη φυσιολογικός σχηματισμός του εμβρύου (γενετικές ανωμαλίες).**

### **Παράρτημα III**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

## Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Μαρτίου
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	5 Μαΐου 2018
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	4 Ιουλίου 2018