

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet diklofenaki/misoproostooli perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Võttes aluseks Auffret jt 2016. aasta uuringu, kus käsitleti raseduse algusaegse misoproostooliga kokkupuute mõju tserebraalsetele anomaaliatele, mis kinnitas eelnevate epidemioloogiliste prospektiivsete uuringute tulemusi, osutades loote vääringute esinemissagedusele samas suurusjärgus, ja võttes arvesse diklofenaki/misoproostooli uuendatud perioodilistes ohutusaruannetes esitatud andmeid, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et teratogeensust kajastavate muudatuste sisseviimine ravimi omaduste kokkuvõttesse on õigustatud. Lisaks sellele on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et kooskõlas atsetüülsalitsüülhappe ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite ravimi omaduste kokkuvõtete sõnastusega rasedusaegse kasutamise ning raseduse katkemise ja kaasasündinud vääringute kohta (ravimiohutuse järelevalve töörühma 2004. a aprilli otsus, viide: EMEA/12148/04/lõplik), on ravimi omaduste kokkuvõttes oluline kajastada ka selliste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite nagu diklofenaki kasutamisega kaasneva võivaid riske rasedatele naistele.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Diklofenaki/misoproostooli kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et diklofenaki/misoproostooli sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele diklofenaki/misoproostooli sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloo hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.3

Vastunäidustus tuleb lisada järgmiselt.

[XX] on vastunäidustatud järgmistel juhtudel.

[...]

- Fertiilses eas naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 4.8)

[...]

- Lõik 4.4

Hoiatust tuleb muuta järgmiselt.

~~Kasutamine menopausieelses eas~~ Ravimit **[Ravimi nimetus]**-ei tohiks **ei tohi** kasutada **fertiilses eas** naistel ~~menopausieelses eas naistel~~ (vt ka lõik 4.3), kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ja keda ei ole nõustatud ravimi rasedusaegse kasutamisega kaasnevate riskide osas (vt lõik 4.6).

Sildile lisatakse märged „Mitte kasutada ~~menopausieelses eas~~ **fertiilses eas** naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid”.

- Lõik 4.6

Rasedus

[XX] on vastunäidustatud rasedatele ja raseduda kavatsevatele naistele.

Misoprostool

~~kuna m-~~ Misoprostool indutseerib emaka kontraktsioone ning ravimit seostatakse raseduse katkemise, enneaegse sünnituse ja lootesurma **ja loote väärarengutega**. Misoprostooli kasutamist on seostatud sünnidefektidega. **Esimesel trimestril misoprostooliga kokku puutunud rasedatel naistel on teatatud ligikaudu kolm korda suuremast väärarengute riskist kui kontrollrühmas (esinemissagedus 2%). Eelkõige on sünnielset kokkupuudet misoprostooliga seostatud Möbiuse sündroomiga (kaasasündinud näohalvatus, mis põhjustab hüpomiimiat, imemis- ja neelamisraskusi ning probleeme silmade liigutamisel, jäsemedefektidega või ilma), amnionkonstriksiooniga (jäsemete deformatsioonid/amputatsioonid, eeskätt kompjalgsus, ühe või mõlema käe kaasasündinud puudumine, oligodaktüülia, suulaelõhe) ning kesknärvisüsteemi anomaaliatega (tserebraalsed ja kraniaalsed anomaaliad, näiteks anentsefaalia, hüdrosefaalia, tserebellaarne hüpoplaasia, neuraalitoru defektid). Tähteldatud on ka teisi defekte, näiteks artrogrüpoosi.**

Seetõttu:

- tuleb naisi teavitada teratogeensuse riskist;

- kui patsient soovib emakasiseselt misoprostooliga kokku puutunud loote alles jätta, tuleb raseduse kulgu hoolikalt jälgida ultraheliuuringutega, pöörates erilist tähelepanu jäsemetele ja peale.

Diklofenak

Lisaks võib diklofenak põhjustada arterioosijuha enneaegset sulgumist.

Prostaglandiini sünteesi inhibeerimine võib avaldada kahjulikku toimet rasedusele **ja/või embrüo/loote arengule**. Epidemioloogiliste uuringute andmed annavad alust arvata, et raseduse algstaadiumis kasutatud prostaglandiini sünteesi inhibiitorid võivad suurendada **spontaanse aborti raseduse katkemise, südame väärarengu ja gastroskiisi** riski. **Kardiovaskulaarsete väärarengute absoluutne risk suurenes vähem kui 1%-lt kuni ligikaudu 1,5%-ni. Arvatakse, et risk suureneb olenevalt annusest ja ravi kestusest.** Loomadel on prostaglandiini sünteesi inhibiitorite manustamise tagajärjel saagenud tiinuse implantatsioonieelne ja -järgne katkemine **ning embrüo/loote suremus**. **Lisaks on organogeneesi perioodil prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid saanud loomadel teatatud erinevate väärarengute, sh kardiovaskulaarsete väärarengute esinemissageduse suurenemisest.**

Raseduse kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid põhjustada lootele järgmist:

- **kardiopulmonaalne toksilisus (koos arterioosijuha enneaegse sulgumise ja pulmonaalse hüpertensiooniga);**
- **neerufunktsiooni häired, mis võivad viia neerupuudulikkuseni, mis omakorda põhjustab oligohüdroamnioni;**

ning emale ja vastsündinule raseduse lõpus järgmist:

- **veritsusaja võimalik pikenemine (agregatsioonivastane toime, mis võib avalduda ka väga väikeste annuste juures);**
- **emaka kontraktsioonide inhibeerimine, mis põhjustab sünnituse edasilükkumist või pikenemist.**

Imetamine

[...]

Fertiilsus

[...]

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised ei tohiks **tuleb teavitada teratogeensuse riskist enne** diklofenaki- /misoprostoolravi ~~iga raviga~~ alustamist. **Ravi ei tohi alustada enne**, kui rasedus on välistatud, ja **naisi** tuleb põhjalikult nõustada sobivate rasestumisvastaste vahendite ravieegse kasutamise tähtsuse osas. Raseduse kahtlusel ~~tuleks ravimi kasutamine~~ **tuleb ravi viivitamatult lõpetada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.8).**

- Lõik 4.8

Kõrvaltoimena avalduvate sünnidefektide esinemissageduseks tuleb määrata „sage” ja eelistermin tuleb asendada terminiga „loote väärareng” järgmiselt.

Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired:

*Esinemissagedus „Harv” „Sage”, sünnidefektid **loote väärarengud***

Pakendi infoleht

Lõik 2. Mida on vaja teada enne [XX]’i võtmist

Ärge võtke [XX]’i, kui:

- **te olete fertiilses eas naine ja ei kasuta rasestumise vältimiseks efektiivset rasestumisvastast meetodit (lisateabega tutvumiseks vt lõik „Rasedus”).**

[...]

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne [XX]’i võtmist pidage nõu oma arsti **või apteekriga**, kui:

- **olete rase või kavatsete rasestuda (vt lõik „Rasedus”), sest XX’il on kahjulik toime loote arengule. Ravi XX’ga tuleb viivitamatult katkestada;**
- **olete fertiilses eas naine (vt ka lõik „Rasedus”). Selle ravimi võtmise ajal tuleb kindlasti kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.**

[...]

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Ärge kasutage ~~võtke~~ [XX]’i, kui te olete rase, arvate end olevat rase või proovite rasestuda. Teatage oma arstile, kui te kavatsete rasestuda.

Loodet ohustada võiva riski tõttu peate enne ravi alustamist veenduma, et te ei oleks rase.

Naised, kes ei ole veel menopausiikka jõudnud, ~~peaksid~~ **peavad** selle ravimi võtmise ajal kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui peaksite [XX]’i võtmise ajal rasestuma, teavitab arst teid riskidest, sest ravim võib põhjustada raseduse katkemist, enneaegset sünnitust või loote väärarengut (sünnidefekte). Raseduse ajal EI TOHI mingil juhul seda ravimit võtta, kuna sellel võivad olla tõsised tagajärjed teie lapsele – eriti südame, kopsude ja/või neerude arengule –, sh surm. Kui teid on raseduse ajal selle ravimiga ravitud, pidage nõu oma arstiga. Kui soovite rasedust jätkata, tuleb raseduse kulgu hoolikalt jälgida ultraheliuuringutega, pöörates erilist tähelepanu jäsemetele ja peale.

Imetamine

Kui te imetate, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Ärge kasutage [XX]’i imetamise ajal.

Pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Harv: võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st **Sage: võib esineda kuni ühel inimesel 10st loote väärarengsünnidefektid**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek märtsis
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	5. mai 2018
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	4. juuli 2018