

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt diklofenaakkia/misoprostolia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

PRAC piti perusteltuna muutoksia diklofenaakki-/misoprostoli-yhdistelmän valmisteyhteenvetoon tämän yhdistelmän teratogeenisuuden kuvaamiseksi seuraavista syistä: Auffret'n työryhmineen vuonna 2016 tekemä tutkimus, jossa selvitettiin varhaisraskaudessa tapahtuneen misoprostolialtistuksen vaikutusta aivojen poikkeavuuksiin ja osoitettiin sikiöiden epämuodostumien esiintymistiheyden olevan samaa luokkaa kuin aiemmissa prospektiivisissä epidemiologisissa tutkimuksissa, ja diklofenaakkia/misoprostolia koskeneiden tarkasteltujen määräaikaisten turvallisuusraporttien (PSUR) tiedot. PRAC piti tärkeänä myös sitä, että valmistetiedoissa kuvataan mahdolliset riskit, joita raskausaikainen altistus diklofenaakin kaltaisille ei-steroidisille tulehduskipuläkkeille aiheuttaa, samoin valmisteyhteenvedon sanamuodoin kuin mitä lääketurvatyöryhmässä (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP) huhtikuussa 2004 sovittiin (viite: EMEA/12148/04/Final) liittyen asetyylisalisyylihapon ja ei-steroidisten tulehduskipuläkkeiden raskauden aikaiseen käyttöön, keskenmenoriskiin ja synnynnäisiin epämuodostumiin.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Diklofenaakkia/misoprostolia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että diklofenaakkia/misoprostolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin diklofenaakkia/misoprostolia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.3

Vasta-aihe on lisättävä seuraavasti:

[XX]:ää ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

[...]

- naiset, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 4.8)

[...]

- Kohta 4.4

Varoitusta on muutettava seuraavasti:

[Tuotenimeä] saa antaa naiselle, joka **voi tulla raskaaksi (ks. myös kohta 4.3)**, ennen menopaussia vain, jos hän käyttää tehokasta ehkäisyä ja jos hänelle on kerrottu lääkkeen raskaudenaikaisen käytön riskeistä (ks. kohta 4.6).

Valmistetiedoissa sanotaan: ”Saa antaa naiselle ~~ennen menopaussia~~, joka **voi tulla raskaaksi**, vain, jos hän käyttää tehokasta ehkäisyä”.

- Kohta 4.6

Raskaus

[XX] on vasta-aiheista raskauden aikana ja raskautta suunnittelevilla naisilla.

Misoprostoli:

~~koska m~~ Misoprostoli aiheuttaa kohdun supistelua ja siihen on yhdistetty keskenmeno, ennenaikainen synnytys, ja sikiökuolema **ja sikiön epämuodostumia**. Misoprostolin käyttöön on yhdistetty synnyntäisiä vikoja. **Epämuodostumien riski oli ilmoitusten mukaan noin 3 kertaa suurempi raskauksissa, joissa tapahtui misoprostolialtistus ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna verrokkiryhmään, jossa epämuodostumien ilmaantuvuus oli 2 %. Erityisesti syntymää edeltävään misoprostolialtistukseen on liitetty Möbiuksen oireyhtymä (synnyntäinen kasvohalvaus, joka johtaa hypomimiaan; imemiseen, nielemiseen ja silmänliikkeisiin liittyviin ongelmiin, joihin voi liittyä raajapuutoksia); amnionkurouma (raajan epämuodostumia/puuttumisia, erityisesti kumpurajalka, synnyntäinen toisen käden tai molempien käsien puuttuminen, oligodaktylia, suulakihalkio ym.) ja keskushermoston poikkeavuudet (aivojen ja kallon anomaliat, kuten anenkefalia, hydrokefalus, aivojen hypoplasia, hermostoputken sulkeutumishäiriö). Muitakin defektejä, mukaan lukien artrogrypoosi, on havaittu.**

Edellä esitetyn vuoksi

- naisille on kerrottava teratogeenisuuden riskistä

- raskautta on seurattava tarkoin kaikukuvauksella, jossa kiinnitetään erityistä huomiota raajoihin ja päähän, siinä tapauksessa, että potilas haluaa jatkaa raskauttaan raskaudenaikaisen misoprostolialtistuksen jälkeenkin.

Diklofenaakki:

Diklofenaakki saattaa aiheuttaa myös ductus arteriosuksen ennenaikaisen sulkeutumisen. Prostaglandiinisynteesin estyminen saattaa vaikuttaa raskauteen **ja/tai alkion/sikiön kehitykseen** haitallisesti. Tiedot epidemiologisista tutkimuksista viittaavat siihen, että prostaglandiinisynteesin estäjien käyttö varhaisraskauden aikana lisää **keskenmeno, keskenmenon ja sydämen epämuodostumien ja gastroskiisin** riskiä. **Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä.** Prostaglandiinisynteesin estäjien on osoitettu lisäävän eläimillä alkioiden menetyksiä ennen kiinnittymistä ja kiinnittymisen jälkeen **ja alkio-sikiökuolleisuutta. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesin estäjää on annettu organogeneesin aikana.**

Prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- **sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)**
- **munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen.**

Prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- **verihituleiden aggregaation estoon ja mahdolliseen vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin**
- **kohdun supistelun heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.**

Imetys

[...]

Hedelmällisyys

[...]

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on kerrottava teratogeenisuuden riskistä ennen diklofenaakki-misoprostolihoitoa. Diklofenaakki/misoprostoli **Hoitoa ei saa aloittaa,** ennen kuin raskaus on poissuljettu ja naiselle on perusteellisesti selvitetty riittävän raskaudenehkäisyn tärkeys hoidon aikana. Jos raskautta epäillään, **hoitovalmisteen käyttö on lopetettava heti (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8).**

- Kohta 4.8

”Synnynnäiset viat”-haittavaikutuksen yleisyysluokka on muutettava ”yleiseksi” ja suositeltava termi on muutettava ”sikiön epämuodostumiksi” seuraavasti:

Synnynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt:

*Yleisyysluokka ”Harvinaiset”**Yleiset** Synnynnäiset viat **Sikiön epämuodostumat***

Pakkausseloste

Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät [XX]:ää

Älä käytä [XX]:ää

- jos olet **hedelmällisessä iässä oleva nainen etkä käytä tehokasta raskaudenehkäisymenetelmää välttääksesi raskauden (ks. lisätietoja kohdasta ”Raskaus”).**

[...]

Varoitukset ja varotoimet:

Keskustele lääkärin **tai apteekkihenkilökunnan** kanssa ennen kuin otat [XX]:ää

- **jos olet raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista (ks. kohta ”Raskaus”). Sikiöön kohdistuvan riskin vuoksi [XX]-hoitosi on lopetettava heti.**
- **jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen (ks. myös kohta ”Raskaus”). Sinun on tärkeää käyttää tehokasta ehkäisyä tämän lääkkeen oton aikana.**

[...]

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Älä käytä **[XX]:ää**, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos yrität tulla raskaaksi. Sinun pitää kertoa lääkärille, jos suunnittelet raskautta.

Tämä hoito voi vaurioittaa sikiötä, joten varmista ennen hoidon aloitusta, ettet ole raskaana.

Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, käytä [XX]-hoidon aikana luotettavaa raskauden ehkäisyä.

Jos kuitenkin tulet raskaaksi [XX]-hoidon aikana, lääkäri kertoo sinulle riskeistä, sillä tämä lääke voi aiheuttaa keskenmenon, lapsen ennenaikaisen syntymän, epämuodostuman sikiölle (syntymävikoja). Älä KOSKAAN ota tätä lääkettä, jos olet raskaana, koska käyttö voi aiheuttaa lapsellekin vaikeita seurauksia, jotka ilmenevät etenkin sydämessä, keuhkoissa ja/tai munuaisissa, myös kuolema on mahdollinen. Jos sinua on hoidettu tällä lääkkeellä raskauden aikana, keskustele lääkärin kanssa. Jos päätät jatkaa raskautta, sitä on seurattava tarkoin kaikukuvauksella, jossa kiinnitetään erityistä huomiota raajoihin ja päähän.

Imetys

Jos imetat, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä käytä [XX]:ää imetysaikana.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta **Yleiset: saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä** **sikiön epämuodostuma** **synnyttäessä poikkeamat.**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous maaliskuussa
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	5. toukokuuta 2018
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	4. heinäkuuta 2018