

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za diklofenak/mizoprostol, znanstveni zaključci su sljedeći:

Na temelju ispitivanja Auffreta i suradnika iz 2016. godine o učinku izloženosti mizoprostolu na cerebralne anomalije tijekom ranih trudnoća, koje je pokazalo da je stopa fetalnih malformacija istog reda veličine kao i u prethodnim prospektivnim epidemiološkim ispitivanjima, te s obzirom na podatke prikazane u pregledanom(im) PSUR-u(-evima) za diklofenak/mizoprostol, PRAC smatra da je izmjena sažetka opisa svojstava lijeka opravdana kako bi se prikazala njegova teratogenost. Osim toga, PRAC smatra da je moguće rizike u trudnica koje donosi izlaganje nesteroidnim protuupalnim lijekovima kao što je diklofenak, važno navesti i u informacijama o lijeku u skladu s tekstom navedenom u sažecima opisa svojstava lijeka za acetilsalicilatnu kiselinu i nesteroidne protuupalne lijekove u vezi s primjenom tijekom trudnoće i rizikom od pobačaja i kongenitalnih malformacija, kako je dogovoreno s Radnom skupinom za farmakovigilanciju (PhVWP) u travnju 2004. (Ref: EMEA/12148/04/Final).

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za diklofenak/mizoprostol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) diklofenak/mizoprostol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže diklofenak/mizoprostol trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.3

Kontraindikaciju treba dodati kako slijedi:

[XX] je kontraindiciran u:

[...]

- žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 4.8)

[...]

- Dio 4.4

Upozorenje je potrebno izmijeniti kako slijedi:

Primjena u žena prije menopauze [Naziv lijeka] se ne bi trebao smije primjenjivati u žena prije menopauze žena **reproduktivne dobi** (vidjeti i dio 4.3) osim ako koriste učinkovitu kontracepciju i upućene su u rizike koje donosi primjena lijeka u trudnoći (vidjeti dio 4.6).

Na naljepnici će biti navedeno: „Nije za primjenu u žena prije menopauze **reproduktivne dobi** osim ako koriste učinkovitu kontracepciju“.

- Dio 4.6

Trudnoća

[XX] je kontraindiciran u trudnica i žena koje planiraju trudnoću.

Mizoprostol:

~~zato što m~~ Mizoprostol izaziva kontrakcije maternice i povezan je s pobačajem, prijevremenim porođajem, i fetalnom smrću **i fetalnim malformacijama**. Primjena misoprostola povezana je s ~~urođenim anomalijama~~. **U trudnoćama u kojima je do izlaganja mizoprostolu došlo tijekom prvog tromjesečja zabilježen je približno trostruko veći rizik od malformacija u usporedbi s incidencijom od 2% u kontrolnoj skupini. Osobito je prenatalna izloženost mizoprostolu bila povezana s Moebiusovim sindromom (kongenitalna facijalna paraliza koja dovodi do hipomimije, poteškoće pri sisanju i gutanju te pomicanju očiju, s anomalijama udova ili bez njih); sindromom amnionskih traka (anomalije/amputacije udova, posebice iskrivljeno stopalo, aheirija, oligodaktilija, rascjep nepca između ostalog) i anomalijama središnjeg živčanog sustava (cerebralne i kranijalne anomalije, kao što su anencefalija, hidrocefalus, cerebelarna hipoplazija, anomalije neuralne cijevi). Opažene su i druge anomalije uključujući artrogriposu.**

Prema tome:

- žene treba informirati o riziku od teratogenosti

- ako bolesnica želi nastaviti svoju trudnoću nakon izlaganja mizoprostolu u maternici, mora se provoditi pažljivo praćenje trudnoće ultrazvučnom pretragom s posebnom pažnjom usmjerenom na udove i glavu.

Diklofenak:

Diklofenak isto tako može prouzrokovati prerano zatvaranje ductus arteriosusa.

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati štetan učinak na trudnoću **i/ili embrionalni/fetalni razvoj**. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećan rizik od ~~spontanog pobačaja~~ **pobačaja te srčanih malformacija i gastrohiza** nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. **Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije povećan je s manje od 1% na oko 1,5%. Pretpostavlja se da se rizik povećava s povećanjem doze i trajanjem terapije.** U životinja se pokazalo da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanja gubitaka prije i poslije implantacije **i smrti embrija/fetusa**. **Dodatno, zabilježena je povećana učestalost različitih malformacija, uključujući srčane malformacije u životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina tijekom razdoblja organogeneze.**

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- **kardiopulmonalnoj toksičnosti (prijevremenim zatvaranjem arterijskog voda (ductus arteriosus) i plućnom hipertenzijom);**
- **oštećenju funkcije bubrega, koja može napredovati do zatajenja bubrega s oligohidramnionom;**

a majku i novorođenče na kraju trudnoće:

- **moгуćem produljenju vremena krvarenja, što je rezultat inhibicije agregacije trombocita koja se može pojaviti već pri vrlo malim dozama**
- **inhibiciji kontrakcija maternice koja dovodi do zakašnjelog ili produljenog porođaja.**

Dojenje

[...]

Plodnost

[...]

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi ~~ne bi trebale~~ **moraju** biti **informirane o riziku od teratogenosti prije liječenja** ~~započetog s~~ diklofenakom-mizoprostolom. **Liječenje ne smije započeti** dok se ne isključi trudnoća, a **žene** bi trebalo u potpunosti savjetovati o važnosti odgovarajuće kontracepcije za vrijeme njihovog liječenja. Ako postoji sumnja na trudnoću, ~~primjena lijeka treba~~ **liječenje se mora odmah prekinuti (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.8).**

- Dio 4.8

Učestalost nuspojave „urođene anomalije“ potrebno je promijeniti u „Često“, a preporučeni pojam potrebno je zamijeniti s „fetalnom malformacijom“ kako slijedi:

Kongenitalni, nasljedni i genetski poremećaji:

*Učestalost „Rijetke“ „Često“ urođene anomalije **fetalne malformacije***

Uputa o lijeku

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [XX]

Nemojte uzimati [XX]

ako ste:

- **žena u reproduktivnoj dobi i ne koristite učinkovitu kontracepcijsku metodu za sprječavanje trudnoće (vidjeti dio „Trudnoća“ za više informacija).**

[...]

Upozorenja i mjere opreza:

Obratite se svom liječniku **ili ljekarniku** prije nego uzmete [XX]

ako ste:

- **trudni ili planirate zatrudnjeti (vidjeti dio „Trudnoća“). Zbog rizika za plod, morate odmah prekinuti liječenje lijekom [XX].**
- **žena u reproduktivnoj dobi (vidjeti i dio „Trudnoća“). Važno je koristiti učinkovitu kontracepciju dok uzimate ovaj lijek.**

[...]

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete nemojte ~~koristiti~~ **uzimati [XX]**. Obratite se svom liječniku ako planirate zatrudnjeti.

Zbog mogućeg rizika od oštećenja ploda morate biti sigurni da niste trudni prije nego što započnete s liječenjem. Žene koje nisu ušle u menopauzu ~~bi trebale~~ **moraju** koristiti pouzdanu kontracepciju dok uzimaju ovaj lijek.

Liječnik će Vas uputiti u rizike koji se mogu pojaviti ako zatrudnite dok uzimate [XX] jer to može dovesti do pobačaja, preranog porođaja, nenormalnog oblikovanja ploda (urođenih anomalija). NIKAKO ne smijete uzimati ovaj lijek ako ste trudni jer to može imati i teške posljedice za Vaše dijete, osobito za srce, pluća i/ili bubrege, uključujući smrt. Ako ste liječeni ovim lijekom tijekom trudnoće, obratite se svom liječniku. Ako odlučite nastaviti trudnoću, mora se provoditi pažljivo praćenje trudnoće ultrazvučnom pretragom s posebnom pažnjom usmjerenom na udove i glavu.

Dojenje

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek ako dojite. Nemojte primijeniti [XX] dok dojite.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

4. Moguće nuspojave

Rijetko: javljaju se u do 1 na 1000 bolesnika **Često: mogu se pojaviti u do 1 na 10 bolesnika nenormalno oblikovanje ploda urođene anomalije.**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u ožujku
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	5. svibnja 2018.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	4. srpnja 2018.