

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a diklofenák / mizoprosztol időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Auffret és mtsai 2016-os, a terhesség korai szakaszában bekövetkezett mizoprosztol-expozíció magzati cerebrális anomáliákra gyakorolt hatását vizsgáló tudományos közleményükben azonos nagyságrendűnek találták a magzati fejlődési rendellenességek arányát, mint a korábbi prospektív epidemiológiai vizsgálatok. Ennek alapján, valamint a diklofenákra / mizoprosztolra vonatkozó áttekintett PSUR(ok)-ban bemutatott adatokat figyelembe véve a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az alkalmazási előírást (SmPC-t) át kell dolgozni és fel kell benne tüntetni a készítmény teratogenitását. Továbbá a PRAC fontosnak ítélte, hogy a készítmény kísérőirataiban jelenjenek meg a terhes nők nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (mint amilyen a diklofenák) bekövetkező expozíciójának lehetséges kockázata, összhangban az acetilszalicilsav és a nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazási előírásaiban a terhesség alatti alkalmazásra, valamint a vetélés és a kongenitális malformációk kockázatára vonatkozóan megadott szövegezéssel, amelyet 2004 áprilisában fogadott el a PhVWP (hiv.: EMEA/12148/04/Final).

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A diklofenákra / mizoprosztolra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a diklofenák / mizoprosztol hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, diklofenákot / mizoprosztolt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.3 pont

A következők szerinti ellenjavallatot kell hozzáadni:

A(z) [XX] ellenjavallt:

[...]

- Olyan fogamzóképes életkorú nőknél, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást (lásd 4.4, 4.6 és 4.8 pont)

[...]

- 4.4 pont

A következők szerint frissíteni kell a figyelmeztetést:

Alkalmazása ~~premenopauzás~~ **Fogamzóképes életkorú** nőknél (lásd még 4.3 pont) a(z) **[készítmény neve]** ~~nem~~ **nem alkalmazható, és kivételt kizárólag akkor lehet tenni**, ~~premenopauzás nőknél~~, ha a beteg hatékony fogamzásgátlást alkalmaz, és ha tájékoztatták a készítmény terhesség alatti szedésével kapcsolatos kockázatokról (lásd 4.6 pont).

A címkeszövegen szereplő felirat: „~~premenopauzás~~ **Fogamzóképes** életkorú nőknél **kizárólag** hatékony fogamzásgátlás mellett alkalmazható.”

- 4.6 pont

Terhesség

A(z) [XX] alkalmazása ellenjavallt terhes és terhességet tervező nőknél.

Mizoprosztol:

~~mi~~ **vel a** mizoprosztol méhösszehúzóadásokat indukál és összefüggésben áll a vetéléssel, a koraszüléssel, és a magzati halálózással **és a magzati fejlődési rendellenességekkel**. ~~A mizoprosztol terhesség közbeni alkalmazását születési rendellenességekkel hozták összefüggésbe.~~ **A fejlődési rendellenességek kockázatának hozzávetőlegesen 3-szoros növekedéséről számoltak be az első trimeszter során mizoprosztolnak kitett terhességekben, a kontrollcsoportban mért 2%-os incidenciához viszonyítva. A prenatális mizoprosztol-expozíciót összefüggésbe hozták Möbius-szindrómával (veleszületett arcbénulás, amelynek hypomímia, szopási és nyelési nehézség, valamint szemmozgászavar lehet a következménye, végtagi defektusokkal vagy azok nélkül); az amnionszalag-szindrómával (végtagdeformációk/-amputációk, különösen dongaláb, kézhiány, oligodactyilia, szájpadhasadék és egyebek), valamint központi idegrendszeri anomáliákkal (cerebrális és cranialis anomáliák, mint anencephalia, hydrocephalia, cerebellaris hypoplasia, a velőcső rendellenességei). Egyéb rendellenességeket, köztük arthrogryposist is megfigyeltek.**

Következőképpen:

- A nőt tájékoztatni kell a teratogenitás kockázatáról.

- Amennyiben a beteg az in utero mizoprosztol-expozíciót követően is meg kívánja tartani a a magzatát, a terhesség gondos ultrahangos monitorozása szükséges, különös figyelemmel a végtagokra és a koponyára.

Diklofenák:

A diklofenák is előidézheti a ductus arteriosus korai záródását.

A proszttaglandinszintézis gátlása károsan befolyásolhatja a terhességet **és/vagy az embrió, illetve a magzat fejlődését.** Epidemiológiai vizsgálatok adatai megerősítik, hogy a proszttaglandinszintézis-gátlók alkalmazása a terhesség korai szakaszában megnöveli a **spontán vetélés a vetélés és a szívfejlődési rendellenességek, valamint a hasfalhiány (gastroschisis) kialakulásának kockázatát.** **A szívfejlődési rendellenességek abszolút kockázata kevesebb mint 1%-ról körülbelül 1,5%-ra emelkedett. A kockázat az alkalmazott adag nagyságával és a kezelés időtartamával valószínűleg növekszik.** Proszttaglandinszintézis-gátlók állapotokban történő alkalmazásakor növekedett a beágyazódás előtti és utáni veszteség, **valamint az embriofetalis letalitás. Ráadásul az egyes – többek között cardiovascularis – fejlődési rendellenességek előfordulási gyakoriságának növekedéséről számoltak be állapotokban a proszttaglandinszintézis-gátlók szervfejlődési időszakban történő alkalmazásakor.**

A terhesség harmadik trimeszterében valamennyi proszttaglandinszintézis-gátló:

- **cardiopulmonalis toxicitást okozhat a magzatnál (a ductus arteriosus korai záródásával és pulmonalis hypertensióval);**
- **veseműködési zavart okozhat a magzatnál, ami veseelégtelenség és oligohydroamnion kialakulásához vezethet;**

A terhesség végén az anya és a gyermek esetében egyaránt valamennyi proszttaglandinszintézis-gátló:

- **még nagyon kis adagok bevétele után is a vérzési idő meghosszabbodását okozhatja az antiaggregációs hatás által,**
- **a méhösszehúzódások gátlását okozhatja, ami késleltetett vagy elhúzódó szüléshez vezethet.**

Szoptatás

[...]

Termékenység

[...]

Fogamzóképes életkorú nők

A fogamzóképes nőknél ~~nem szabad életkorú~~ **nőket tájékoztatni kell a magzatkárosító hatás kockázatáról a diklofenák-mizoprosztol kezelést indítani megkezdése előtt. Mindaddig nem szabad megkezdni a kezelést,** amíg nem zárták ki a terhességet, a nőknek pedig teljes körű tájékoztatást kell adni a kezelés ideje alatti megfelelő fogamzásgátlás jelentőségéről. Terhesség gyanúja esetén **azonnal** abba kell hagyni a ~~készítmény alkalmazását~~ **kezelést (lásd 4.3, 4.4 és 4.8 pont).**

- 4.8 pont

A „születési hibák” mellékhatás gyakoriságát „Gyakori”-ra kell módosítani, a preferált kifejezést pedig meg kell változtatni, hogy az új kifejezés „magzat malformatioja” legyen.

Veleszületett, örökletes és genetikai rendellenességek:

Gyakoriság „Ritka” **„Gyakori”** születési hibák **magzati malformatio**

Betegtájékoztató

2. rész Tudnivalók a(z) [XX] alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a(z) [XX]-et

A következő esetekben:

- **ha Ön fogamzóképes életkorú nő, és nem használ hatékony fogamzásgátló módszert a terhesség elkerülése érdekében (további információért olvassa el a Terhesség c. részt).**

[...]

Figyelmeztetések és óvintézkedések:

A(z) [XX] alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

A következő esetekben:

- **terhes vagy terhességet tervez (lásd a Terhesség című részt). A magzatot fenyegető kockázat miatt a(z) [XX]-kezelést azonnal abba kell hagyni.**
- **fogamzóképes életkorú nő (lásd még a Terhesség című részt). Fontos, hogy a gyógyszer alkalmazása közben hatékony fogamzásgátlást alkalmazzon.**

[...]

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Ne alkalmazza **szedje a(z) [XX]-et**, ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne. Szóljon kezelőorvosának, ha terhességet tervez.

A magzatkárosodás lehetséges kockázata miatt a kezelés megkezdése előtt bizonyosodjon meg arról, hogy nem terhes-e. Azoknak a nőknek, akiknél még nem következett be a menopauza, ~~alkalmazza~~ megbízható fogamzásgátlást **kell** alkalmazniuk e gyógyszer szedése alatt.

Ha mégis teherbe esik a(z) [XX] szedése közben, kezelőorvosa tájékoztatja a kockázatokról, ugyanis a gyógyszer vetélést, koraszülést vagy magzati fejlődési rendellenességeket okozhat. SOHA NE ALKALMAZZA ezt a gyógyszert, ha terhes, ugyanis súlyos következményekkel járhat gyermekénél, különös tekintettel a szív, a tüdő és/vagy a vese fejlődésére, ami akár a magzat halálához is vezethet. Ha a terhesség során ezzel a gyógyszerrel kezelték, beszéljen kezelőorvosával. Amennyiben a terhesség folytatása mellett dönt, a magzat állapotának gondos követésére és többször ismételt ultrahangvizsgálatra van szükség, különös figyelemmel a végtagokra és a koponyára.

Szoptatás

Ha szoptat, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Szoptatás közben ne alkalmazza a(z) [XX]-et.

~~A gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.~~

4. Lehetséges mellékhatások

Ritka: 1000 ember közül legfeljebb 1 főt érinthet **Gyakori: 10 ember közül legfeljebb 1 főt érinthet fejlődési rendellenesség a magzatnál** születési hibák.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	Márciusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2018. május 5.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2018. július 4.