

## **Viðauki I**

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna**

## **Vísindalegar niðurstöður**

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir díklófenak / mísóprostól eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Byggt á rannsókn Auffret et al. 2016 á áhrifum notkunar mísóprostóls snemma á meðgöngu á frávik í heila sem sýndi tíðni vansköpunar fósturs sem var af sömu stærðargráðu og í fyrri framsýnum faraldsfræðilegum rannsóknum og með tilliti til upplýsinga sem fram koma í endurskoðuðu PSUR(s) fyrir díklófenak / mísóprostól, telur PRAC að rétt sé að gera breytingar á samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC) til að endurspeglar vansköpunarmyndandi áhrif þess. Auk þess telur PRAC að mikilvægt sé að hugsanleg áhætta af notkun bólgueyðandi lyfja sem ekki eru sterar eins og díklófenaks, hjá konum á meðgöngu, skuli koma fram í upplýsingum um lyfið, í samræmi við orðalag í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir asetýlsalicýlsýru og bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar, varðandi notkun á meðgöngu og hættu á fósturláti og meðfæddri vansköpun, eins og það var samþykkt af vinnuhópi Lyfjastofnunar Evrópu um lyfjagát (PhVWP) í apríl 2004 – (Tilv.: EMEA/12148/04/Final).

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## **Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna**

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir díklófenak / mísóprostól telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda díklófenak / mísóprostól, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi / markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda díklófenak / mísóprostól og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

## **Viðauki II**

**Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi**

**Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum** (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

### Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.3

Bæta skal við eftirfarandi frábendingu:

Ekki má nota [XX] hjá:

[...]

**- Konum á barneignaraldri sem nota ekki örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4, 4.6 og 4.8)**

[...]

- Kafli 4.4

Breyta skal varnaðarorðum með eftirfarandi hætti:

Notkun hjá konum fyrir tíðahvörf **Konur á barneignaraldri** (sjá einnig kafla 4.3) **mega ekki** nota **[heiti lyfs]** skal má ekki nota hjá konum fyrir tíðahvörf nema þær noti örugga getnaðarvörn og hafi verið upplýstar um hættuna sem fylgir því að nota lyfið á meðgöngu (sjá kafla 4.6).

Á merkimiðanum mun standa: „Ekki til notkunar hjá konum fyrir tíðahvörf **á barneignaraldri** nema þær noti örugga getnaðarvörn“.

- Kafli 4.6

### Meðganga

Barnshafandi konur og konur sem ráðgera þungun mega ekki nota [XX] .

### **Mísóprostól:**

~~Vegna þess að m~~**Mísóprostól** veldur samdrætti í legi og tengist fósturláti, ótímabærri fæðingu, og fósturdauða **og vansköpun fósturs**. Notkun mísóprostóls hefur verið tengt fæðingargöllum. **Greint hefur verið frá u.þ.b. 3-falt meiri hættu á vansköpun við notkun á mísóprostóli á fyrsta þriðjungi meðgöngu, samanborið við 2% tíðni hjá samanburðarhópi. Einkum hefur útsetning fyrir mísóprostóli fyrir fæðingu verið tengd Möbús-heilkenni (meðfædd lömun í andliti sem leiðir til minnkaðra svipbrigða, erfiðleika við að sjúga og kyngja og augnhreyfingar, með eða án galla í útlimum; heilkenni líknarbelgsdregils (amniotic band syndrome ) (vansköpun útlima/vöntun útlima, einkum klumbufótur, hliðarókynni (acheiria), of fáir fingur eða tær, klofinn gómur o.fl.) og frávik í miðtaugakerfi (frávik í heila og höfuðkúpu eins og heilaleysi, vatnshöfuð, vanþroskun litla heilans, gallar í taugapípum). Aðrir gallar hafa komið fram, þeirra á meðal liðkreppa.**

### **Af þessum sökum:**

**- Skal upplýsa konur um hættuna á vansköpunarmyndandi áhrifum.**

**- Óski sjúklingur eftir því að halda meðgöngunni áfram eftir útsetningu fyrir mísóprostóli í legi, verður að fara fram nákvæmt eftirlit á meðgöngunni með ómskoðun, með sérstakri áherslu á útlimi og höfuð.**

### **Díklófenak:**

Díklófenak getur einnig valdið ótímabærri lokun slagæðarásar.

Hömlun á nýmyndun prostaglandína getur haft skaðleg áhrif á meðgönguna **og/eða þroska fósturvísis/fósturs**. Upplýsingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum benda til aukinnar hættu á sjálfsprottinni fóstureyðingu **fósturláti og vansköpun í hjarta og kviðarrofi (gastroschisis)** eftir notkun lyfja sem hamla nýmyndun prostaglandína snemma á meðgöngu. **Raunveruleg (absolute) hættu á vansköpun í hjarta og æðum jókst úr minna en 1%, í u.þ.b. 1,5%. Talið er að hættan aukist með stærri skammti og lengri meðferð.** Sýnt hefur verið fram á að gjöf lyfja hjá dýrum sem hamla nýmyndun prostaglandína veldur aukinni tíðni missis fyrir og eftir hreiðrun **og aukinni dánartíðni fósturvísis/fósturs**. **Auk þess hefur verið greint frá aukinni tíðni ýmissa vanskapana, þar á meðal í hjarta og æðum, hjá dýrum sem fengu lyf sem hamla nýmyndun prostaglandína á tímabili líffæramyndunar.**

**Á síðasta þriðjungi meðgöngu geta öll lyf sem hamla nýmyndun prostaglandína útsett fósttrið fyrir:**

- **eiturverkunum á hjarta og lungu (með ótímabærri lokun slagæðarásar og lungnaháþrýstingi),**
- **truflunum á nýrnastarfsemi sem geta leitt til nýrnabilunar og minnkunar legvatns,**

**móður og nýbura, í lok meðgöngu fyrir:**

- **hugsanlegri lengingu blæðingartíma vegna skertrar samloðunar blóðflagna sem getur átt sér stað jafnvel við mjög litla skammta.**
- **hömlun á samdrætti legsins sem getur leitt til seinkunar eða lengingar á fæðingu.**

Brjóstgjöf

[...]

Frjósemi

[...]

### **Konur á barneignaraldri**

Konur á barneignaraldri ~~skulu ekki~~ **verður að upplýsa um hættuna á vansköpunarmyndandi áhrifum áður en þær fá meðferð með hefja meðferð með díklófenaki-mísóprostóli. Ekki má hefja meðferð** fyrir en þungun hefur verið útilokuð og **konur** ættu að fá ítarlega ráðgjöf um mikilvægi viðeigandi getnaðarvarna meðan á meðferð stendur. Ef grunur er um þungun skal notkun lyfsins **verður að hætta meðferðinni tafarlaust (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.8).**

- Kafla 4.8

Breyta skal tíðni aukaverkunarinnar „fæðingargallar“ í „Algengar“ og breyta skal kjörheitinu í „vansköpun fósturs“ á eftirfarandi hátt:

*Meðfætt og fjölskyldubundið/arfgengt ástand:*

*Tíðni „Mjög sjaldgæfar“ „Algengar“ fæðingargallar **vansköpun fósturs***

### **Fylgiseðill**

Kafla 2: Áður en byrjað er að nota [XX]

Ekki má nota [XX]

ef þú:

- **ert kona á barneignaraldri og notar ekki örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun (sjá nánar í kaflanum „Meðganga“).**

[...]

Varnaðarorð og varúðarreglur:

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en [XX] er notað

Ef þú:

- **ert þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð (sjá kaflann „Meðganga“). Vegna áhættu fyrir fóstrið verður að hætta tafarlaust meðferðinni með [XX].**
- **ert kona á barneignaraldri (sjá einnig kaflann „Meðganga“). Það er mikilvægt að þú notir örugga getnaðarvörn á meðan þú notar þetta lyf.**

[...]

**Meðganga, brjóstagið og frjósemi**

### **Meðganga**

Ekki má ~~nota~~ **taka [XX]** ef þú ert þunguð, grunar að þér sért þunguð eða ætlar að verða þunguð. Þú skalt láta lækinn vita ef þungun er fyrirhuguð.

**Vegna hugsanlegrar hættu á fósturskaða verður þú að ganga úr skugga um að þú sért ekki þunguð áður en meðferðin hefst.** Konur sem ekki hafa gengið í gegnum tíðahvörfættu **verða** að nota örugga getnaðarvörn á meðan þetta lyf er notað.

**Læknirinn mun upplýsa þig um áhættuna ef þú verður þunguð á meðan þú notar [XX] þar sem það getur valdið fósturláti, ótímabærri fæðingu, vansköpun fósturs (fæðingargöllum). Þú skalt ALDREI taka þetta lyf ef þú ert þunguð, þar sem það getur einnig haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið, einkum fyrir hjarta, lungu og/eða nýru, þar með talið dauða. Ef þú hefur fengið meðferð með þessu lyfi á meðgöngu skaltu ráðfæra þig við lækinn. Ef þú ákveður að halda meðgöngunni áfram, verður að fara fram nákvæmt eftirlit með meðgöngunni með ómskoðun, með sérstakri áherslu á útlimi og höfuð.**

### **Brjóstagið**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað ef þú ert með barn á brjósti. Ekki má nota [XX] samhliða brjóstagið.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þetta lyf er notað.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

~~Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum.~~ **Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum**  
**vansköpun fósturs** fæðingargallar.

### **Viðauki III**

**Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

## Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í mars
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	5. maí 2018
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	4. júlí 2018