

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto diklofenako / mizoprostolio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Remiantis M. Auffret ir kt. 2016 m. tyrimu dėl mizoprostolio vartojimo ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu poveikio galvos smegenų anomalijoms, kuriuo patvirtinti vaisiaus formavimosi ydų pobūdis ir apimtis, nustatyti ankstesniais perspektyviaisiais epidemiologiniais tyrimais, ir atsižvelgiant į duomenis, pateiktus peržiūrėtuose diklofenako / mizoprostolio *PASP*, *PRAC* nusprendė, kad reikia peržiūrėti preparato charakteristikų santrauką (*PCS*) įtraukiant informaciją apie vaistinio preparato teratogeniškumą. Be to, *PRAC* taip pat nusprendė, kad informaciniuose dokumentuose svarbu nurodyti galimą nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (kaip diklofenakas) riziką nėščiosioms, vartojant acetilsalicilo rūgšties ir nesteroidinių vaistų nuo uždegimo *PCS* formuluotę, susijusią su vartojimu nėštumo metu ir persileidimo ir įgimtų formavimosi ydų rizika, kaip *PhVWP* sutarta 2004 m. balandžio mėn. (nuoroda: EMEA/12148/04/Final).

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl diklofenako / mizoprostolio, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra diklofenako / mizoprostolio, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diklofenako / mizoprostolio, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.3 skyrius

Reikia įtraukti šią kontraindikaciją:

[XX] draudžiama vartoti:

[...]

– vaisingo amžiaus moterys, nevartojančios veiksmingų kontracepcijos metodų (žr. 4.4, 4.6 ir 4.8 skyrius);

[...]

- 4.4 skyrius

Įspėjimą reikia performuluoti taip:

[Preparato pavadinimas] vartojimas priešmenopauzinės būklės ~~draudžiama~~ vartoti **vaisingo amžiaus** moterims (dar žr. 4.3 skyrių) ~~negalima priešmenopauzinės būklės, išskyrus atvejus, kai jos naudoja veiksmingą kontracepcijos metodą ir yra informuotos apie vaistinio preparato vartojimo riziką nėštumo metu (žr. 4.6 skyrių).~~

Etiketėje bus užrašas: „Negalima vartoti priešmenopauzinės būklės **vaisingo amžiaus** moterims, išskyrus atvejus, kai jos naudoja veiksmingą kontracepcijos metodą.“

- 4.6 skyrius

Nėštumas

[XX] negalima vartoti nėščiosioms ir planuojančioms pastoti moterims.

Mizoprostolis:

~~kadangi m~~ Mizoprostolis sukelia gimdos sąrėmius ir yra susijęs su persileidimu, pirmalaikiu gimdymu, ir vaisiaus žūtimi **bei vaisiaus formavimosi ydomis**. Mizoprostolio vartojimas susietas su įgimtais defektais. **Pranešta apie maždaug 3 kartus didesnę formavimosi ydų riziką, kai mizoprostolio vartota pirmąjį nėštumo trimestrą, palyginti su kontroline grupe, kurioje ši rizika siekė 2 %.** **Mizoprostolio poveikis prenataliniu periodu ypač susijęs su Mebijaus (Moebius) sindromu (įgimtu veido paralyžiumi, sukeliančiu hipomimiją, žindimo, rijimo ir akių judesių sutrikimus esant galūnių defektams arba jų nesant); amniono raiščių sindromu (galūnių deformacijomis (amputacijomis), ypač šleivapėdvyste, beplaštakvyste, pirštų nebuvimu, gomurio nesuaugimu ir kitais) bei centrinės nervų sistemos anomalijomis (galvos smegenų ir kaukolės anomalijomis, pvz., anencefalija (besmegenyste), hidrocefalija, smegenėlių hipoplazija, nervinio vamzdelio defektais). Pastebėta ir kitų defektų, įskaitant artrogripozę.**

Todėl:

– reikia informuoti moteris dėl teratogeninio poveikio rizikos;

– pacientei pageidaujant testuoti nėštumą po mizoprostolio skyrimo į gimdą, nėštumo eigą reikia atidžiai stebėti ultragarsu, ypatingą dėmesį skiriant galūnėms ir galvai;

Diklofenakas:

Diklofenakas taip pat gali sukelti ankstyvą arterinio latako (lot. *ductus arteriosus*) užakimą. Prostaglandinų sintezės slopinimas gali turėti neigiamos įtakos nėštumui **ir (arba) gemalo (vaisiaus) vystymuisi**. Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo padidėjusią savaiminio aborto **persileidimo ir širdies vystymosi ydų bei gastrošizės** riziką prostaglandinų sintezės inhibitorių vartojant ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu. **Absoliučioji širdies ir kraujagyslių sistemos vystymosi ydų rizika, kuri paprastai būna mažesnė kaip 1 %, padidėja iki maždaug 1,5 %. Manoma, kad rizika didėja, kuomet didesnė dozė ir ilgesnis vartojimas.** Tiriant gyvūnus pastebėta, kad skiriant prostaglandinų sintezės inhibitorių padaugėja zigotos praradimo prieš implantaciją ir po jos **ir gemalo (vaisiaus) žūties** atvejų. **Be to, gauta pranešimų apie padidėjusį įvairių vystymosi ydų, įskaitant širdies ir kraujagyslių, dažnį gyvūnams, kuriems prostaglandinų sintezės inhibitorių buvo duota organogenezės laikotarpiu.**

Visi trečiąjį nėštumo trimestrą vartojami prostaglandinų sintezės inhibitoriai vaisiui gali sukelti:

- **toksini poveikį širdžiai ir plaučiams (priešlaikinį arterinio latako užakimą ir plautinę hipertenziją);**
- **inkstų funkcijos sutrikimą, galintį progresuoti į inkstų nepakankamumą, pasireiškiantį oligohidramnionu;**

Vartojant nėštumo pabaigoje, motinai ir naujagimiui:

- **net labai mažos dozės gali pailginti kraujavimą ir slopinti kraujo krešėjimą;**
- **gali slopinti gimdos susitraukimus ir pavėlinti bei pailginti gimdymą.**

Žindymas

[...]

Vaisingumas

[...]

Vaisingo amžiaus moteris

Vaisingo amžiaus moteris ~~negalima~~ **moteris turi būti informuotos apie teratogeninio poveikio riziką prieš pradėdant gydymą** pradėti gydyti diklofenaku / mizoprostoliu. **Negalima pradėti gydymo**, kol neatmesta nėštumo galimybė, ir **moteriai** reikia išsamiai paaiškinti tinkamos kontracepcijos svarbą gydymo metu. Jeigu įtariamas nėštumas, ~~preparato vartojimą reikia~~ **gydymą reikia nedelsiant nutraukti (žr. 4.3, 4.4 ir 4.8 skyrius).**

- 4.8 skyrius

Nepageidaujamos reakcijos „Apsigimimai“ dažnį reikia pakeisti į „Dažni“, o teiktiną terminą – į „Vaisiaus formavimosi ydos“, kaip nurodyta toliau:

Įgimtos, šeiminės ir genetinės ligos:

*Dažnis – Reti **Dažni: apsigimimai vaisiaus formavimosi ydos***

Pakuotės lapelis

2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant [XX]

[XX] vartoti draudžiama

Jeigu:

- **esate vaisingo amžiaus moteris ir nenaudojate veiksmingo kontracepcijos metodo nėštumui išvengti (papildoma informacija žr. poskyryje „Nėštumas“).**

[...]

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju **arba vaistininku**, prieš pradėdami vartoti [XX], jeigu Jūs:

- **nėščia arba planuojate pastoti (žr. poskyri „Nėštumas“). Dėl rizikos vaisiui, gydymą [XX] reikia nedelsiant nutraukti;**
- **vaisingo amžiaus moteris (dar žr. poskyri „Nėštumas“). Vartojant šį vaistą svarbu naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.**

[...]

Nėštumas, žindymas ir vaisingumas

Nėštumas

Nevartokite [XX], jeigu esate ar manote, kad galbūt esate nėščia arba mėginate pastoti. Jeigu planuojate pastoti, apie tai pasakykite gydytojui.

Dėl galimos pažeidimų rizikos vaisiui, prieš pradėdama gydytis turite įsitikinti, kad nesate nėščia. Moteris, kurioms dar neprasidėjo menopauzė, ~~ta~~ **privalo** naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą šio vaisto vartojimo metu.

Gydytojas Jus perspės dėl rizikos, kuri gali kilti pastojus [XX] vartojimo metu, nes šis vaistas gali sukelti persileidimą, priešlaikinį gimdymą arba vaisiaus formavimosi sutrikimus (apsigimimus). JOKIU BŪDU nevertokite šio vaisto nėštumo metu, nes jis gali rimtai pakenkti Jūsų kūdikiui, ypač širdžiai, plaučiams ir (arba) inkstams, įskaitant mirtį. Jeigu pavartojote vaisto nėštumo metu, pasitarkite su gydytoju. Jeigu nusprendėte testuoti nėštumą, jo eigą reikės atidžiai stebėti atliekant ultragarso tyrimus, ypatingą dėmesį skiriant galūnėms ir galvai.

Žindymas

Jeigu žindote kūdikį, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Nevartokite [XX], jeigu žindote kūdikį.

Prieš vartojant šį vaistą būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

4. Galimas šalutinis poveikis

Reti: gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 1 000 žmonių. **Dažni: gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių vaisiaus formavimosi sutrikimai apsigimimai.**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	Kovo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2018-05-05
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2018-07-04