

## **I pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par diklofenaku/misoprostola periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pamatojoties uz Auffret u.c. 2016. gada pētījumu par misoprostola lietošanas agrīnas grūtniecības laikā ietekmi uz smadzeņu anomālijām, kas uzrādīja augļa malformāciju līmeni tādā pašā nozīmīguma secībā kā iepriekšējos prospektīvos epidemioloģiskos pētījumos, kā arī, ņemot vērā caurskatītajos diklofenaku/misoprostola PADZ iekļautos datus, *PRAC* uzskatīja, ka ir nepieciešama Zāļu apraksta (ZA) pārskatīšana, lai atspoguļotu zāļu teratogenitāti. Turklāt *PRAC* arī uzskatīja, ka ir svarīgi, lai zāļu informācijā tiktu atspoguļoti iespējamie ar tādu nesteroido pretiekaisuma līdzekļu kā diklofenaks lietošanu grūtniecēm saistītie riski atbilstoši formulējumam, kas sniegts acetilsalicilskābes un nesteroido pretiekaisuma zāļu ZA attiecībā uz lietošanu grūtniecības laikā un spontānā aborta un iedzimtu malformāciju risku, par ko vienojusies Farmakovigilances darba grupa (*Pharmacovigilance Working Party — PhVWP*) 2004. gada aprīlī (atsauce: EMEA/12148/04/Final).

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

### **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par diklofenaku/misoprostolu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur diklofenaku/misoprostolu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CMDh* ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur diklofenaku/misoprostolu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

## **II pielikums**

### **Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**

**Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)**

### **Zāļu apraksts**

- 4.3. apakšpunkts

Jāpievieno šāda kontrindikācija:

[XX] ir kontrindicēts:

[...]

**- Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.4., 4.6. un 4.8. apakšpunktu)**

[...]

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Lietošana sievietēm pirms menopauzes **reproduktīvā vecumā** (skatīt arī 4.3. apakšpunktu) **[zāļu nosaukums] nedrīkst** lietot sievietēm pirms menopauzes, izņemot, ja viņas lieto efektīvu kontracepcijas metodi un ir informētas par zāļu lietošanas risku grūtniecības laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Marķējumā būs norādīts: “Nelietot sievietēm pirms menopauzes **reproduktīvā vecumā**, izņemot, ja tiek lietota efektīva kontracepcijas metode.”

- 4.6. apakšpunkts

Grūtniecība

[XX] ir kontrindicēts sievietēm grūtniecības laikā un sievietēm, kuras plāno grūtniecību.

### **Misoprostols**

~~tāpēc, ka m~~ Misoprostols izraisa dzemdes kontrakcijas un ir saistīts ar abortu, priekšlaicīgām dzemdībām, un augļa nāvi **un augļa malformācijām**. Misoprostola lietošana ir tikusi saistīta ar iedzimtiem defektiem. **Tika ziņots par aptuveni 3 reizes palielinātu malformāciju risku, ja grūtniecības pirmā trimestra laikā tika lietots misoprostols, salīdzinājumā ar 2% sastopamību kontroles grupā. Sevišķi prenatāla misoprostola lietošana ir tikusi saistīta ar Mebiusa sindromu (iedzimta sejas paralīze, kas rada samazinātu mīmiku, apgrūtinātu zīšanu un rīšanu, kā arī acu kustības, ar vai bez locītavu defektiem), amniotiskā iezmauga sindromu (ietver locītavu deformācijas/amputācijas, īpaši, greizo pēdu, vienas vai abu plaukstu trūkumu, oligodaktīliju, aukslēju šķeltņi) un centrālās nervu sistēmas anomālijas (tādas smadzeņu un galvaskausa anomālijas kā anencefālija, hidrocefālija, smadzeņu hipoplāzija, nervu caurules defekti). Ir novēroti arī citi defekti, tostarp artrogripoze.**

### **Tātad:**

**- Jāinformē sievietes par teratogenitātes risku.**

**- Ja paciente vēlas turpināt grūtniecību pēc misoprostola nonākšanas dzemdē, jāveic rūpīga grūtniecības uzraudzīšana ar ultraskaņas skenēšanu, īpašu uzmanību pievēršot ekstremitātēm un galvai.**

### **Diklofenaks**

Arī diklofenaks var izraisīt priekšlaicīgu *ductus arteriosus* slēgšanos.

Prostaglandīnu sintēzes nomākums var nelabvēlīgi ietekmēt grūtniecību **un/vai embrija/augļa attīstību**. Epidemioloģisko pētījumu dati liecina par palielinātu spontānā aborta, **kardiovaskulāru malformāciju un gastrošizes** risku pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošanas agrīnas grūtniecības laikā. **Absolūtais kardiovaskulāru malformāciju risks bija palielināts no mazāk nekā 1% līdz aptuveni 1,5%. Domājams, ka risku palielina devas un terapijas ilguma pieaugums.** Ir pierādīts, ka prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošana dzīvniekiem izraisa palielinātu pirms un pēcimplantācijas zaudējumu skaitu **un embriofetālu mirstību**. **Turklāt dzīvniekiem, kuriem organoģenēzes laikā tika lietots prostaglandīnu sintēzes inhibitors, ziņots par palielinātu dažādu malformāciju, tostarp kardiovaskulāru malformāciju, sastopamību.**

**Trešā grūtniecības trimestra laikā visi prostaglandīnu sintēzes inhibitori auglim var radīt:**

- **kardiopulmonālu toksicitāti (ar priekšlaicīgu ductus arteriosus slēgšanos un plaušu hipertensiju);**
- **nieru disfunkciju, kas var progresēt līdz nieru mazspējai ar oligohidramniozi;**

**grūtniecības beigās mātei un jaundzimušajam var radīt:**

- **iespējamu asiņošanas laika pagarināšanos, antiagregācijas iedarbību, kas var rasties, pat lietojot ļoti mazas devas;**
- **dzemdes kontrakciju nomākumu, kas var izraisīt aizkavētas vai ilgstošas dzemdības.**

Barošana ar krūti

[...]

Fertilitāte

[...]

### **Sievietes reproduktīvā vecumā**

Sievietes reproduktīvā vecumā ~~nedrīkst sākt~~ **jāinformē par teratogenitātes risku pirms** diklofenakamisosprostola ~~lietošanas~~ **terapijas. Terapiju nedrīkst uzsākt**, kamēr grūtniecība nav izslēgta, un **sievietēm** jāsniedz visaptveroša konsultācija par atbilstošas kontracepcijas metodes nozīmīgumu terapijas laikā. Ja ir aizdomas par grūtniecību, ~~zāļu lietošana~~ **terapija nekavējoties jāpārtrauc (skatīt 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).**

- 4.8. apakšpunkts

Nevēlamās blakusparādības “iedzimti defekti” biežums jāmaina uz “Bieži”, un izvēlētais termins jāmaina uz “augļa malformācijas” šādi:

*Iedzimtas, pārmantotas un ģenētiskas izcelsmes traucējumi*  
*Biežums “Reti **Bieži**” iedzimti defekti **augļa malformācijas***

### **Lietošanas instrukcija**

2. punkts. Kas Jums jāzina pirms [XX] lietošanas

Nelietojiet [XX] šādos gadījumos

Ja Jūs:

- **esat sieviete reproduktīvā vecumā un Jūs nelietojat efektīvu kontracepcijas metodi, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās (tālāku informāciju skatīt sadaļā “Grūtniecība”).**

[...]

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms [XX] lietošanas konsultējieties ar ārstu **vai farmaceitu**

Ja Jūs:

- **esat grūtniece vai plānojat grūtniecību (skatīt sadaļu “Grūtniecība”). Riska auglim dēļ Jūsu ārstēšana ar [XX] ir nekavējoties jāpārtrauc.**
- **esat sieviete reproduktīvajā vecumā (skatīt arī sadaļu “Grūtniecība”). Kamēr Jūs lietojat šīs zāles, ir svarīgi izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.**

[...]

#### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

##### **Grūtniecība**

Nelietojiet [XX], ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai mēģināt palikt stāvoklī. Pastāstiet ārstam, ja plānojat grūtniecību.

**Lai novērstu iespējamo risku auglim, pirms uzsākt ārstēšanos pārliecinieties, ka neesat stāvoklī.** Sievietēm, kas nav sasniegušas menopauzi, vajadzētu izmantot **jālieto** uzticama kontracepcijas metode, kamēr viņas lieto šīs zāles.

**Jūsu ārsts Jums pastāstīs par riskiem, ja Jums iestājas grūtniecība, kamēr lietojat [XX], jo zāles var izraisīt spontānu abortu, priekšlaicīgas dzemdības un augļa veidošanās novirzes no normas (iedzimti defekti). NEKAD nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece, jo tās var izraisīt smagas sekas Jūsu bērnam, īpaši, viņa sirdij, plaušām un/vai nierēm, kā arī nāvi. Konsultējieties ar ārstu, ja grūtniecības laikā Jūs esat lietojusi šīs zāles. Ja Jūs izvēlaties turpināt grūtniecību, Jums jāveic rūpīga grūtniecības uzraudzīšana ar ultraskaņas skenēšanu, īpašu uzmanību pievēršot bērna ekstremitātēm un galvai.**

##### **Barošana ar krūti**

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nelietojiet [XX], kamēr Jūs barojat bērnu ar krūti.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Reti: var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem **Bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem** iedzimti defekti **augļa veidošanās novirzes no normas**

### **III pielikums**

**Šīs vienošanās ieviešanas grafiks**

### Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	<i>CMDh</i> marta sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2018. gada 5. maijā
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2018. gada 4. jūlijā