

## **Anness I**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)  
għat-Tqeghid fis-Suq**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal diclofenac / misoprostol, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Abbażi ta' studju minn Auffret et al. 2016 dwar l-effett ta' esponiment għal misoprostol waqt tqaliet bikrin fuq anomaliji ċerebrali li wera rata ta' malformazzjonijiet fil-fetu fl-istess ordni tad-daqs ta' studji epidemjoloġiċi prospettivi preċedenti u fid-dawl tad-dejta pprezentata fil-PSUR(s) rivedut(i) għal diclofenac / misoprostol, il-PRAC ikkunsidra li hija gġustifikata reviżjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) sabiex tiġi riflessa t-teratoġeniċità tiegħu. Barra minn hekk, il-PRAC ikkunsidra wkoll li huwa importanti li r-riskji possibbli bl-esponiment għal mediċini antinfjammatorji nonsteroidali (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) bħal diclofenac fin-nisa tqal, f'konformità mal-kliem ipprovdut fl-SmPCs ta' acetylsalicylic acid u mediċini antinfjammatorji nonsteroidali fir-rigward tal-użu waqt it-tqala u r-riskju ta' korrimment u malformazzjonijiet kongenitali kif sar qbil dwaru mill-PhVWP f'April 2004 – (Ref: EMEA/12148/04/Final), għandhom jiġu riflessi fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal diclofenac / misoprostol is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom diclofenac / misoprostol mhux mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom diclofenac / misoprostol huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant /d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

## **Anness II**

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

**Emendi li ghandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Infurmazzjoni dwar il-Prodott**  
(test għdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)

### Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.3

Ghandha tiżdied kontraindikazzjoni kif ġej:

[XX] huwa kontraindikat fi:

[...]

**- Nisa li jistghu johorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni effettiva (ara sezzjonijiet 4.4, 4.6 u 4.8)**

[...]

- Sezzjoni 4.4

Ghandha tiġi riveduta twissija kif ġej:

~~L-użu f'nisa ta' qabel il-menopawsa~~ **li jistghu johorġu tqal** (ara wkoll sezzjoni 4.3) **lisem il-prodott** ghandu **m'għandux** jintuża ~~f'nisa ta' qabel il-menopawsa~~ hlief jekk jużaw kontraċettiv effettiv u jkunu ġew infurmati dwar ir-riskji tat-tehid tal-prodott jekk ikunu tqal (ara sezzjoni 4.6).

It-tabella ser tiddikjara: “Mhux għall-użu f'nisa ta' qabel il-menopawsa **li jistghu johorġu tqal** hlief jekk ikunu qeghdin jużaw kontraċettiv effettiv”.

- Sezzjoni 4.6

Tqala

[XX] huwa kontraindikat f'nisa tqal u f'nisa li qed jippjanaw tqala.

### **Misoprostol:**

~~minhabba li m~~ Misoprostol jinduċi kontrazzjonijiet fl-utru u huwa assoċjat ma' abort, twelid prematur, u mewt tal-fetu **u malformazzjonijiet fil-fetu**. ~~L-użu ta' misoprostol ġie assoċjat ma' difetti fit-twelid.~~ **Ġiet rrappurtata zieda fir-riskju ta' madwar 3 darbiet aktar malformazzjonijiet fi tqaliet esposti għal misoprostol waqt l-ewwel trimestru, meta mqabbel ma' incidenza tal-grupp ta' kontroll ta' 2%. B'mod partikolari, l-esponiment qabel it-twelid għal misoprostol ġie assoċjat ma' sindrome ta' Moebius (paraliżi kongenitali tal-wieċ li twassal għalhypomimia, problemi bit-treddigh u bil blich u bil-movimenti tal-ghajnejn, bi jew mingħajr difetti fid-dirghajn/fir-riglejn); sindrome tal-amniotic band (deformitajiet/amputazzjonijiet tad-dirghajn/tar-riglejn, speċjalment clubfoot, acheiria, olygodactyly, cleft palate inter alia) u anomaliji fis-sistema nervuża ċentrali (anomaliji ċerebrali u kranjali bħal anenċefalija, idroċefalu, ipoplasja ċerebellari, difetti fit-tubu newrali).** **Ġew osservati difetti oħrajn inkluż arthrogyposis.**

### **Konsegwentement:**

**- In-nisa ghandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' teratoġeniċità.**

**- Jekk il-pazjenta tkun tixtieq tkompli bit-tqala tagħha wara esponiment għal misoprostol fl-utru, ghandu jsir monitoraġġ bir-reqqa tat-tqala permezz tal-iskenn tal-ultrasound, b'attenzjoni speċjali għad-dirghajn/ghar-riglejn u għar-ras.**

### **Diclofenac:**

Diclofenac ukoll jista' jikkawża għeluq prematur tad-ductus arteriosus.

L-inibizzjoni tas-sintesi tal-prostaglandin jista' jaffettwa t-tqala **u/jew l-iżvilupp tal-embrijun/fetu** b'mod avvers. *Data* minn studji epidemjoloġiċi tissuġġerixxi riskju miżjud ta' ~~abort spontanju~~ **korrimment u ta' malformazzjoni kardijaka u gastroschisis** wara l-użu ta' inibituri tas-sintesi tal-prostaglandin fi tqala bikrija. **Ir-riskju assolut għal malformazzjoni kardjovaskulari żdied minn inqas minn 1%, għal madwar 1.5%. Huwa mifhum li r-riskju jiżdied bid-doża u bid-durata tat-terapija.** Fl-annimali, l-ghoti ta' inibituri tas-sintesi tal-prostaglandin intwera li jirriżulta f'aktar telf ta' qabel u wara l-impjant u f'**letalità tal-embrijun u tal-fetu.** **Barra minn hekk, ġew irrappurtati inċidenzi oġhla ta' diversi malformazzjonijiet, inkluż kardjovaskulari, f'annimali mogħtija inibitur tas-sintesi tal-prostaglandin waqt il-perjodu organoġenetiku.**

**Waqt it-tielet trimestru tat-tqala, l-inibituri kollha tas-sintesi tal-prostaglandin jistgħu jesponu lill-fetu għal:**

- **effett tossiku kardjopulmonari (b'għeluq prematur tad-ductus arteriosus u pressjoni għolja pulmonari);**
- **disfunzjoni tal-kliewi, li tista' tipprogressa għal insuffiċjenza tal-kliewi b' oligo-hydroamniosis;**
- **l-omm u t-tarbija tat-twelid, fl-aħħar tat-tqala, għal:**
  - **titwil possibbli tal-hin tal-fsada, effett kontra l-aggregazzjoni li jista' jsehħ saħansitra b'doži baxxi hafna.**
  - **inibizzjoni ta' kontrazzjonijiet fl-utru li jirriżultaw fi hlas imdewwem jew imtawwal.**

Treddigh

[...]

Fertilità

[...]

### **Nisa li jistgħu jorhorgu tqal**

In-nisa li jistgħu jorhorgu tqal m'għandhomx **għandhom bilfors jiġu nfurmati dwar ir-riskju ta' teratoġeniċità qabel it-trattament b'jinbidew fuq diclofenac-misoprostol.** **It-trattament m'għandux jinbeda** qabel ma tiġi eskluża tqala, u **n-nisa** għandhom jinġhataw il-pariri kollha meħtieġa dwar l-importanza ta' kontraċezzjoni adegwata waqt li jkun għaddejjin bit-trattament. Jekk tiġi ssuspettata t-tqala, l-użu tal-prodott għandu **it-trattament għandu jitwaqqaf immedjatament (ara sezzjoni 4.3, 4.4 u 4.8).**

- Sezzjoni 4.8

Il-frekwenza tar-reazzjoni avversa “difetti fit-twelid” għandha tinbidel għal “Komuni”, u t-Terminu Ppreferut għandu jinbidel għal “malformazzjonijiet fil-fetu” kif ġej:

*Disturbi kongenitali, familjali u ġenetici:*

*Frekwenza “Rari” **“Komuni”** difetti fit-twelid **malformazzjonijiet fil-fetu***

### **Fuljett ta' Tagħrif**

Sezzjoni 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu [XX]

Tihux [XX]

Jekk inti:

- mara ta' età li tista' tohroġ tqila u jekk inti m'intix tuża metodu ta' kontraċettiv effettiv biex tevita li tohroġ tqila (ara Sezzjoni dwar it-"Tqala" għal aktar informazzjoni).

[...]

Twissijiet u prekawzjonijiet:

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu [XX]

Jekk inti:

- tqila jew qed tippjana li tohroġ tqila (ara Sezzjoni dwar it-"Tqala"). Minhabba r-riskju għall-fetu, it-trattament tiegħek b'[XX] għandu jitwaqqaf immedjatement.
- mara ta' età li tista' tohroġ tqila (ara wkoll Sezzjoni dwar it-"Tqala). Huwa importanti li tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina.

[...]

**Tqala, treddigh u fertilità**

### Tqala

~~Tużax~~ **Tihux [XX]** jekk inti tqila, tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjona tohroġ tqila. Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tippjana li tohroġ tqila.

**Minhabba r-riskju possibbli ta' hsara lill-fetu, int għandek tiżgura li ma tkunx tqila qabel tibda t-trattament.** In-nisa li ma waslux għall-menopawsa ~~għandhom~~ **għandhom** bilfors jużaw kontraċezzjoni affidabbli waqt li jkunu qed jiehdu din il-mediċina.

**It-tabib tiegħek ser jgħidlek dwar ir-riskji jekk tohroġ tqila waqt li tkun qed tiehu [XX] peress li dan jista' jikkawża korriment, twelid prematur, formazzjoni anormali tal-fetu (difetti fit-twelid). M'għandek QATT tiehu din il-mediċina jekk inti tqila, peress li jista' jkollha wkoll konsegwenzi severi fuq il-wild tiegħek, speċjalment fuq il-qalb, il-pulmun u/jew il-kliewi, inkluż mewt. Jekk iriċevejt trattament b'din il-mediċina waqt it-tqala, tkellem mat-tabib tiegħek. Jekk tiddeċiedi li tkompli bit-tqala, għandu jsir monitoraġġ bir-reqqa tat-tqala permezz tal-iskenn tal-ultrasound, b'attenzjoni speċjali għad-dirghajn/ghar-riglejn u għar-ras.**

### Treddigh

Staqsijiet lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel tiehu din il-mediċina jekk qed tredda'. Tużax [XX] waqt li tkun qed tredda'.

~~Staqsijiet lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel tiehu din il-mediċina.~~

4. Effetti sekondarji possibbli

Rari: jista' jaffettwa sa 1 minn kull 1,000 **Komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10 formazzjonijiet anormali tal-fetu** difetti fit-twelid.

### **Anness III**

**Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**

## Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Marzu
Tražmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	5 ta' Mejju 2018
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	4 ta' Lulju 2018