

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor diclofenac/misoprostol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van een studie door Auffret et al. uit 2016 naar het effect van blootstelling aan misoprostol in de vroege fase van de zwangerschap op hersenafwijkingen, die een percentage van foetale misvormingen aantoonde dat van dezelfde orde van grootte was als cijfers uit eerdere prospectieve epidemiologische studies en gezien de gepresenteerde gegevens in de beoordeelde PSUR('s) voor diclofenac/misoprostol, is het PRAC van mening dat een herziening van de Samenvatting van de productkenmerken (SPK) teneinde de teratogeniteit van het middel te weerspiegelen, gerechtvaardigd is. Daarnaast achtte het PRAC het eveneens van belang dat de mogelijke risico's die gepaard gaan met blootstelling aan niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen, zoals diclofenac, bij zwangere vrouwen, in overeenstemming met de formulering in de Samenvattingen van de productkenmerken van acetylsalicylzuur en niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen met betrekking tot het gebruik tijdens de zwangerschap en het risico op een miskraam en aangeboren afwijkingen, zoals overeengekomen door de PhVWP in april 2004 – (Ref. EMEA/12148/04/Final) in de productinformatie weerspiegeld dienen te worden.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor diclofenac/misoprostol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) diclofenac/misoprostol bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die diclofenac/misoprostol bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.3

Een contra-indicatie dient als volgt te worden toegevoegd:

[XX] is gecontra-indiceerd voor gebruik bij:

[...]

- Vrouwen die zwanger kunnen worden die geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4, 4.6 en 4.8)

[...]

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden herzien:

Gebruik bij premenopauzale ~~Bij~~ vrouwen **die zwanger kunnen worden** (zie ook rubriek 4.3) **mag [productnaam]** ~~dient niet gebruikt te worden door premenopauzale vrouwen~~ tenzij zij effectieve anticonceptie gebruiken en zij geïnformeerd zijn over de risico's van het innemen van het product tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Op het etiket zal staan: 'Niet voor gebruik bij ~~premenopauzale~~ vrouwen **die zwanger kunnen worden** tenzij effectieve anticonceptie wordt gebruikt'.

- Rubriek 4.6

Zwangerschap

[XX] is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen en vrouwen die van plan zijn zwanger te worden.

Misoprostol:

~~omdat het~~ Misoprostol wekt contracties van de baarmoeder op en wordt in verband gebracht met abortus, vroeggeboorte, en vruchtdood **en foetale misvormingen**. Het gebruik van misoprostol is in verband gebracht met geboortefwijkingen. **Er werd een ongeveer drievoudig verhoogd risico op misvormingen gemeld bij zwangerschappen die tijdens het eerste trimester aan misoprostol waren blootgesteld in vergelijking met een incidentie in de controlegroep van 2%. Prenatale blootstelling aan misoprostol werd met name in verband gebracht met het syndroom van Möbius (aangeboren gezichtsverlamming resulterend in hypomimiek, problemen met zuigen, slikken en oogbewegingen, met of zonder afwijkingen aan de ledematen); amnionstrengsyndroom (afwijkingen aan de ledematen/amputaties, met name klompvoet, acheiria, oligodactylie, gespleten verhemelte enz.) en afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel (hersenen- en schedelanomalieën zoals anencefalie, hydrocefalie, cerebellaire hypoplasie, neuraalbuisdefecten). Andere afwijkingen waaronder artrogrypose zijn waargenomen.**

Bijgevolg:

- Vrouwen dienen geïnformeerd te worden over het risico op teratogeniteit.

-Als de patiënt de zwangerschap wenst voort te zetten na blootstelling aan misoprostol in de baarmoeder, moet de zwangerschap nauwlettend gevolgd worden waarbij regelmatig echografieën worden uitgevoerd, met speciale aandacht voor de ledematen en het hoofd.

Diclofenac:

Diclofenac kan tevens voortijdige sluiting van de ductus arteriosus veroorzaken.

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap **en/of de embryonale/foetale ontwikkeling**. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek wijzen op een toegenomen kans op een spontane abortus **miskraam, cardiale misvormingen en gastroschisis** na gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in de vroege zwangerschap. **Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming nam toe van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Aangenomen wordt dat het risico toeneemt met de dosis en de behandelingsduur.** Bij dieren bleek de toediening van prostaglandinesyntheseremmers te leiden tot een verhoogd pre- en postimplantatieverlies **en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie gemeld van diverse misvormingen, waaronder cardiovasculaire misvormingen, bij dieren die tijdens de organogenese een prostaglandinesyntheseremmer hadden gekregen.**

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- **cardiopulmonale toxiciteit (met voortijdige sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);**
- **nierfunctiestoornis, die kan uitmonden in nierfalen met oligohydramnion;**

Aan het einde van de zwangerschap kunnen prostaglandinesyntheseremmers de moeder en de neonat blootstellen aan:

- **mogelijke verlenging van de bleedingstijd, een anti-aggregatie-effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen.**
- **remming van de contractie van de baarmoeder wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.**

Borstvoeding

[...]

Vruchtbaarheid

[...]

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen niet **moeten** worden **geïnformeerd over het risico op teratogeniciteit voordat ze de behandeling met diclofenac-misoprostol te beginnen. De behandeling mag niet worden gestart** voordat zwangerschap is uitgesloten en **vrouwen** dienen volledig te worden voorgelicht over het belang van adequate anticonceptie tijdens de behandeling. Als zwangerschap wordt vermoed, dient het gebruik van het product te **moet de behandeling onmiddellijk** worden stopgezet (**zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.8**).

- Rubriek 4.8

De frequentie van de bijwerking 'geboortefwijkingen' dient te worden veranderd in 'Vaak' en de voorkeursterm dient als volgt te worden veranderd in 'foetale misvormingen':

Congenitale, familiale en genetische aandoeningen:

Frequentie "~~Zelden~~" "**Vaak**" geboortefwijkingen **foetale misvormingen**

Bijsluiter

Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent

- **een vrouw die zwanger kan worden en u gebruikt geen effectieve anticonceptiemiddelen om een zwangerschap te voorkomen (zie de rubriek over ‘Zwangerschap’ voor meer informatie).**

[...]

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts **of apotheker** voordat u dit middel inneemt als u:

- **zwanger bent of van plan bent zwanger te worden (zie de rubriek over ‘Zwangerschap’). Vanwege het risico voor de foetus moet uw behandeling met [XX] direct worden stopgezet.**
- **een vrouw bent die zwanger kan worden (zie ook de rubriek over ‘Zwangerschap’). Het is belangrijk dat u effectieve anticonceptie gebruikt terwijl u dit geneesmiddel inneemt.**

[...]

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

Gebruik **Neem [XX]** niet **in** wanneer u zwanger bent, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden. U moet het aan uw arts vertellen als u van plan bent zwanger te worden.

Vanwege het mogelijke risico op schade aan de foetus, moet u ervoor zorgen dat u voordat de behandeling begint, niet zwanger bent. Vrouwen die de menopauze nog niet hebben bereikt ~~diene~~ **moeten** betrouwbare anticonceptiemiddelen te gebruiken zolang zij dit middel innemen.

Uw arts zal u wijzen op de risico's die er zijn als u wel zwanger wordt tijdens de behandeling met [XX] aangezien dit kan leiden tot een miskraam, vroegtijdige geboorte en afwijkingen aan de foetus (geboortefwijkingen). U mag dit geneesmiddel NOOIT innemen als u zwanger bent aangezien het ook ernstige gevolgen kan hebben voor uw kind, met name voor het hart, de longen en/of de nieren, en zelfs tot overlijden kan leiden. Neem contact op met uw arts als u dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap heeft gekregen. Als u besluit de zwangerschap voort te zetten moet de zwangerschap nauwlettend gevolgd worden waarbij regelmatig echo's worden uitgevoerd, met speciale aandacht voor de ledematen en het hoofd.

Borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel inneemt tijdens de borstvoeding. Gebruik [XX] niet wanneer u borstvoeding geeft.

~~Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel inneemt.~~

4. Mogelijke bijwerkingen

~~Zelden: kunnen tot 1 op de 1000 gebruikers treffen~~ **Vaak: kunnen tot 1 op de 10 gebruikers treffen afwijkingen aan de foetus geboortefwijkingen.**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Maart, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	5 mei 2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	4 juli 2018