

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for diklofenak/misoprostol er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

En studie av Auffret et al. fra 2016 vedrørende effekten av misoprostoleksponering på cerebrale anomalier tidlig i svangerskapet viste en hyppighet av fostermisdannelser i samme omfang som i tidligere prospektive epidemiologiske studier. Basert på dette, og med bakgrunn i data presentert i gjennomgått(e) PSUR(er) for diklofenak/misoprostol, har PRAC vurdert at preparatomtalen (SPC) må endres for å reflektere den teratogene risikoen. PRAC mener også at det er viktig at den potensielle risikoen hos gravide kvinner som eksponeres for ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, som diklofenak, reflekteres i produktinformasjonen, og er i samsvar med ordlyden i SPCene for acetylsalisylsyre og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler vedrørende bruk under svangerskapet og risiko for abort og medfødte misdannelser, slik det ble enighet om i PhVWP i april 2004 – (ref.: EMEA/12148/04/Final).

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for diklofenak/misoprostol mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder diklofenak/misoprostol er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder diklofenak/misoprostol er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonen (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Pkt. 4.3

En kontraindikasjon skal tilføyes som følger:

[XX] er kontraindisert hos:

[...]

– Fertile kvinner som ikke bruker effektive prevensjonsmidler (se pkt. 4.4, 4.6 og 4.8)

[...]

- Pkt. 4.4

En advarsel skal revideres som følger:

~~Bruk hos premenopausale~~ **Hos fertile** kvinner (se også pkt. 4.3) ~~bør~~ **skal [produktnavn]** ikke brukes ~~hos premenopausale kvinner~~ med mindre de bruker effektive prevensjonsmidler og har blitt advart om risikoen ved å ta dette legemidlet under graviditet (se pkt. 4.6).

Følgende vil være angitt i merkingen: “Skal ikke brukes av ~~premenopausale~~ **fertile** kvinner som ikke bruker effektive prevensjonsmidler”.

- Pkt. 4.6

Graviditet

[XX] er kontraindisert ved graviditet samt hos kvinner som planlegger graviditet.

Misoprostol:

~~fordi m~~ Misoprostol induserer uteruskontraksjoner og er assosiert med abort, prematur fødsel, øg fosterdød **og fostermisdannelser**. ~~Bruk av misoprostol har vært assosiert med fødselsdefekter. Det er rapportert ca. 3 ganger økning i risiko for misdannelser ved eksponering for misoprostol i første trimester av et svangerskap, sammenlignet med 2 % forekomst i kontrollgruppen. Prenatal eksponering for misoprostol har særlig vært assosiert med Möbius-syndrom (medfødte ansiktslammelser som fører til hypomimi, problemer med suging og svelging og øyebevegelser, med eller uten misdannelser i armer og bein); amnionbånd-syndrom (blant annet misdannelser i armer og bein/amputasjoner, spesielt klumpfot, medfødt mangel på hånd/hender (acheiri), for få fingre eller tær (oligodaktyli) og ganespalte) og anomalier i sentralnervesystemet (cerebrale og kraniale misdannelser som anencefali, hydrocefali, cerebellær hypoplasi, nevrالرrsmisdannelser). Andre misdannelser som artrogryposis har blitt observert.~~

Følgelig:

– Kvinner skal informeres om den teratogene risikoen.

– Dersom kvinnen ønsker å fortsette svangerskapet etter eksponering for misoprostol *in utero*, må svangerskapet følges tett ved hjelp av ultralyd med spesielt fokus på armer, bein og hode.

Diklofenak:

~~Diklofenak kan også føre til for tidlig lukking av ductus arteriosus.~~

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelig effekt på svangerskapet **og/eller embryo-/fosterutviklingen**. Data fra epidemiologiske studier indikerer en økt risiko for ~~spontanabort~~ **abort, hjertemisdannelser og gastroschise** etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. **Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser økte fra mindre enn 1 % til ca. 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingsvarighet.** Hos dyr er det vist at administrasjon av prostaglandinsyntesehemmere resulterer i økt pre- og postimplantasjonstap **og fosterdød. I tillegg er det rapportert om en økt forekomst av ulike misdannelser, inkludert kardiovaskulære, hos dyr som har fått en prostaglandinsyntesehemmer i den organdannende fasen.**

I svangerskapets tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehemmere gi følgende effekter for fosteret:

- **kardiopulmonal toksisitet (med prematur lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon);**
- **renal dysfunksjon, som kan føre til nyresvikt med oligohydroamniose;**

for moren og det nyfødte barnet, mot slutten av svangerskapet:

- **mulig forlenget blødningstid, en anti-aggregerende effekt som kan forekomme selv ved svært lave doser.**
- **hemming av livmorkontraksjoner og dermed forsinket eller forlenget fødsel.**

Amming

[...]

Fertilitet

[...]

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal ikke **må informeres om den teratogene risikoen før behandling med** starte med diklofenak-misoprostol. **Behandlingen må ikke startes** før en eventuell graviditet er utelukket, og **kvinner** må få veiledning om viktigheten av å bruke egnede prevensjonsmidler under behandling. Dersom det er mistanke om graviditet, skal bruk av preparatet **skal behandlingen** avsluttes **umiddelbart (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).**

- Pkt. 4.8

Frekvensen av bivirkningen “fødselsdefekter” skal endres til “Vanlige”, og den foretrukne termen skal endres til “fostermisdannelser”.

Medfødte, familiære/genetiske sykdommer:

*Frekvens “Sjeldne” **“Vanlige”** fødselsdefekter **fostermisdannelser***

Pakningsvedlegg

Pkt. 2. Hva du må vite før du bruker [XX]

Bruk ikke [XX]

dersom du:

- **er en kvinne i fertil alder og ikke bruker en effektiv prevensjonsmetode for å unngå å bli gravid (se avsnittet “Graviditet” for ytterligere informasjon).**

[...]

Advarsler og forsiktighetsregler:

Rådfør deg med lege **eller apotek** før du tar [XX]

dersom du:

- **er gravid eller planlegger å bli gravid (se avsnittet “Graviditet”). Behandlingen med [XX] må avbrytes umiddelbart på grunn av risikoen for fosteret.**
- **er en kvinne i fertil alder (se også avsnittet “Graviditet”). Det er viktig å bruke effektive prevensjonsmidler når du tar dette legemidlet.**

[...]

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Du må ikke bruke **ta [XX]** dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Rådfør deg med lege dersom du planlegger å bli gravid.

På grunn av mulig risiko for skade på fosteret må du være sikker på at du ikke er gravid før du starter behandlingen. Kvinner som ikke er kommet i overgangsalderen, ~~må~~ **må** bruke sikre prevensjonsmidler mens de tar dette legemidlet.

Legen din vil gjøre deg oppmerksom på risikoene dersom du blir gravid mens du tar [XX], fordi det kan føre til abort, for tidlig fødsel eller unormal utvikling av fosteret (fosterskader). Du må ALDRI ta dette legemidlet dersom du er gravid, da det kan få alvorlige konsekvenser for barnet ditt, spesielt for hjertet, lungene og/eller nyrene, inkludert død. Rådfør deg med lege dersom du har fått behandling med dette legemidlet i løpet av svangerskapet. Dersom du bestemmer deg for å fortsette med svangerskapet, må det følges opp med nøye overvåking ved hjelp av ultralydundersøkelser, med spesielt fokus på fosterets armer, bein og hode.

Amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du ammer. Bruk ikke [XX] dersom du ammer.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar denne medisinen.

4. Mulige bivirkninger

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer **Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer**

Unormal utvikling hos fosteret fødselsdefekter.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Mars CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	5. mai 2018
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	4. juli 2018