

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru diclofenac/misoprostol, concluziile științifice sunt următoarele:

Pe baza unui studiu realizat de Auffret et al. în 2016 asupra efectului expunerii la misoprostol în perioada timpurie a sarcinii asupra anomaliilor cerebrale, care a demonstrat o rată a malformațiilor fetale de același ordin de mărime ca studiile epidemiologice prospective anterioare și luând în considerare datele prezentate în RPAS pentru diclofenac/misoprostol, PRAC a considerat că este justificată o revizuire a rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) pentru a reflecta teratogenitatea acestuia. În plus, PRAC a considerat de asemenea că este important ca posibilul risc legat de expunerea la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene precum diclofenacul la femeile gravide, în conformitate cu prezentarea formulată în RCP pentru acidul acetilsalicilic și pentru medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene cu privire la utilizarea lor în timpul sarcinii și riscul de avort spontan și malformații congenitale, după cum a convenit PhVWP în aprilie 2004 – (Ref: EMEA/12148/04/Final), trebuie să se reflecte în informațiile despre produs.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru diclofenac/misoprostol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin diclofenac/misoprostol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin diclofenac/misoprostol sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.3

Trebuie adăugată o contraindicație după cum urmează:

[XX] este contraindicat la:

[...]

- Femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.4, 4.6 și 4.8)

[...]

- Punctul 4.4

O atenționare trebuie revizuită după cum urmează:

Utilizarea la femeile în premenopauză ~~La~~ femeile **aflate la vârsta fertilă** (vezi și pct. 4.3) **[numele produsului]** nu ar trebui **trebuie** utilizat la femeile în premenopauză decât dacă acestea utilizează metode contraceptive eficiente și au fost consiliate despre riscurile de a lua produsul dacă sunt gravide (vezi pct. 4.6).

Eticheta va indica: „A nu se utiliza la femeile în premenopauză **aflate la vârsta fertilă** decât dacă utilizează metode contraceptive eficiente”.

- Punctul 4.6

Sarcina

[XX] este contraindicat la femeile gravide și la femeile care plănuiesc o sarcină.

Misoprostol:

~~deoarece m~~ Misoprostol induce contracții uterine și este asociat cu avortul, nașterea prematură, și moarte fetală **și malformații fetale**. Utilizarea misoprostol a fost asociată cu defecte congenitale. **A fost raportat un risc de malformații crescut de aproximativ 3 ori la sarcinile expuse la misoprostol în timpul primului trimestru, comparativ cu o incidență de 2% în grupul de control. Expunerea prenatală la misoprostol a fost asociată în special cu sindromul Moebius (paralizie facială congenitală ducând la hipomimie, tulburări de supt și deglutiție și mișcări oculare, cu sau fără defecte ale membrelor); sindromul bridelor amniotice (deformări/amputații ale membrelor, în special picior varus, acheirie, oligodactilie, despicătura boltei palatine, printre altele) și anomalii ale sistemului nervos central (anomalii cerebrale și craniene precum anencefalia, hidrocefalia, hipoplazia cerebeloasă, defecte de tub neural). Au fost observate și alte defecte, inclusiv artrogripoza.**

Prin urmare:

- Femeile trebuie să fie informate asupra riscului de teratogenitate.

- Dacă pacienta dorește să continue sarcina după o expunere intrauterină la misoprostol, trebuie efectuată o monitorizare ecografică atentă a sarcinii, cu atenție specială asupra membrelor și capului.

Diclofenac:

Diclofenacul poate de asemenea să provoace închiderea prematură a ductului arterial.

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta nefavorabil sarcina **și/sau dezvoltarea embrionară/fetală**. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de **avort spontan pierdere a sarcinii și de malformații cardiace și gastroschizis** după utilizarea de inhibitori ai sintezei de prostaglandine în perioada de început a sarcinii. **Riscul absolut pentru malformații cardiovasculare a fost crescut de la mai puțin de 1%, până la aproximativ 1.5%. Se crede că riscul crește cu doza și cu durata tratamentului.** La animale s-a demonstrat că administrarea de inhibitori ai sintezei de prostaglandine duce la o pierdere crescută pre- și postimplantare **și la letalitate embriofetală. În plus, au fost raportate incidente crescute ale diferitelor malformații, inclusiv cardiovasculare, la animalele cărora li s-a administrat inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză.**

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- **toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);**
- **disfuncție renală, care poate progresa spre insuficiență renală cu oligohidramnios;**

iar mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:

- **posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate apărea chiar și la doze foarte reduse.**
- **inhibarea contracțiilor uterine ducând la un travaliu întârziat sau prelungit.**

Alăptarea

[...]

Fertilitatea

[...]

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă ~~nu trebuie~~ **trebuie** să fie **informate despre riscul de teratogenitate anterior tratamentului cu** să înceapă diclofenac-misoprostol. **Tratamentul nu trebuie inițiat** până când nu este exclusă sarcina, iar **femeile** trebuie să fie complet consiliate despre importanța contracepției adecvate în timp ce urmează tratamentul. Dacă se suspectează o sarcină, ~~utilizarea~~ produsului trebuie **tratamentul trebuie** să fie **imediat** întreruptă (**vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.8**).

- Punctul 4.8

Frecvența reacției adverse „defecte congenitale” trebuie modificată în „Frecvente”, iar termenul preferat trebuie modificat cu „malformații fetale” după cum urmează:

Afecțiuni congenitale, familiale și genetice:

Frecvență “Rare” „Frecvente” defecte congenitale malformații fetale

Prospectul

Punctul 2. Ce trebuie să știți înainte să luați [XX]

Nu luați [XX]

Dacă:

- **Sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă și nu utilizați o măsură contraceptivă eficace pentru a evita să rămâneți gravidă (vezi pct. despre „Sarcină” pentru informații suplimentare).**

[...]

Atenționări și precauții:

Adresați-vă medicului dumneavoastră **sau farmacistului** înainte să luați [XX]

Dacă:

- **sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi pct. despre „Sarcină”). Din cauza riscului pentru făt, tratamentul dumneavoastră cu [XX] trebuie întrerupt imediat.**
- **sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă (vezi de asemenea pct. despre „Sarcină”). Este important să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timp ce luați acest medicament.**

[...]

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Nu ~~utilizați~~ **luați [XX]** dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau încercați să rămâneți gravidă. Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă.

Din cauza posibilului risc de vătămare a fătului, trebuie să vă asigurați că nu sunteți gravidă înainte de a începe tratamentul. Femeile care nu au ajuns la menopauză ~~ar trebui~~ **trebuie** să utilizeze metode contraceptive sigure în timp ce iau acest medicament.

Medicul dumneavoastră vă va informa despre riscuri în cazul în care rămâneți gravidă în timp ce luați [XX], deoarece acesta poate provoca pierderea sarcinii, naștere prematură, formarea anormală a fătului (defecte congenitale). Nu trebuie să luați NICIODATĂ acest medicament dacă sunteți gravidă, deoarece acesta poate de asemenea să aibă consecințe severe asupra copilului dumneavoastră, în special asupra inimii, plămânilor și/sau rinichilor, inclusiv moartea. Dacă ați primit tratament cu acest medicament în timpul sarcinii, adresați-vă medicului dumneavoastră. Dacă decideți să continuați sarcina, trebuie efectuată monitorizarea prenatală atentă și examinări ecografice repetate, cu o atenție specială asupra membrilor și capului.

Alăptarea

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament dacă alăptați. Nu utilizați [XX] în perioada de alăptare.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

4. Reacții adverse posibile

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane **Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane formarea anormală a fătului** defecte congenitale.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din martie
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	5 mai 2018
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	4 iulie 2018