

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilačných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre diklofenak/misoprostol dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Na základe štúdie Auffret a kolektív 2016 zaoberajúcej sa účinkom expozície misoprostolu počas skorých štádií gravidity na cerebrálne anomálie, ktorá preukázala rádovo rovnakú mieru fetálnych malformácií ako predchádzajúce prospektívne epidemiologické štúdie, a vzhľadom na údaje prezentované v analyzovaných PSUR pre diklofenak/misoprostol dospel PRAC k názoru, že je potrebné upraviť súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) tak, aby reflektoval túto teratogénnosť. Okrem toho PRAC považuje za dôležité aj to, že informácie o lieku majú reflektovať možné riziká expozície gravidných žien nesteroidným protizápalovým liekom, ako je diklofenak, v súlade s textom uvedeným v SPC pre kyselinu acetylsalicylovú a nesteroidné protizápalové lieky vo vzťahu k ich používaniu počas gravidity a riziku potratu a vrodeným malformáciám, ako odsúhlasil PhVWP v apríli 2004 – (Pozri: EMEA/12148/04/Final).

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia(i) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre diklofenak/misoprostol je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) diklofenak/misoprostol je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDH aj pre ďalšie lieky obsahujúce diklofenak/misoprostol, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zväzknutý**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.3

Má sa pridať nasledovná kontraindikácia:

[XX] je kontraindikovaný:

[...]

- Ženy vo fertílno m veku nepoužívajúce účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.4, 4.6 a 4.8)

[...]

- Časť 4.4

Varovanie sa má upraviť nasledovným spôsobom:

Používanie u žien pred menopauzou U žien vo fertílno m veku (pozri aj časť 4.3), sa [názov lieku] by sa ~~nemal~~ **nesmie** používať u žien pred menopauzou, pokiaľ nepoužívajú účinnú antikoncepciu a neboli informované o rizikách užívania lieku v prípade gravidity (pozri časť 4.6).

Na označení sa bude uvádzať: „Nepoužívať u žien pred menopauzou vo fertílno m veku, pokiaľ nepoužívajú účinnú antikoncepciu“.

- Časť 4.6

Gravidita

[XX] je kontraindikovaný u gravidných žien a u žien, ktoré plánujú otehotnieť.

Misoprostol:

~~Pretože m~~ Misoprostol indukuje kontrakcie maternice a spája sa s potratom, predčasným pôrodom, a úmrtím plodu **a fetálnymi malformáciami**. Užívanie misoprostolu sa spája s vrodenými chybami. **Približne 3-násobne zvýšené riziko malformácií bolo hlásené pri graviditách, ktoré boli vystavené misoprostolu počas prvého trimestra, v porovnaní s 2 % incidenciou v kontrolnej skupine. Prenatálna expozícia misoprostolu sa spájala najmä s Moebiusovým syndrómom (vrodenou faciálnou paralýzou vedúcou k hypomímií, problematickému satiu a prehltaniu a očným pohybom, s alebo bez postihnutia končatín), syndrómom amniotického pásu (okrem iného deformity/amputácie končatín, najmä konská noha, acheiria, olygodaktýlia, rázštep podnebia) a anomáliami centrálného nervového systému (cerebrálne a kraniálne anomálie, ako anencefália, hydrocefália, cerebelárna hypoplázia, poruchy nervovej trubice). Pozorovali sa aj ďalšie poruchy vrátane artrogrypózy.**

Preto:

- Ženy sa majú informovať o riziku teratogenity.

- Ak si pacientka praje pokračovať v gravidite, potom ako došlo k vystaveniu misoprostolu in utero, musí sa realizovať dôkladné ultrazvukové monitorovanie gravidity, pričom špeciálna pozornosť sa musí venovať končatinám a hlave.

Diklofenak:

Aj diklofenak môže spôsobovať predčasné uzavretie ductus arteriosus.

Inhibícia syntézy prostaglandínu môže mať negatívny vplyv na graviditu **a/alebo vývoj embrya/plodu**.

Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko ~~spontánneho potratu~~ **potratu a malformácie srdca a gastroschízy** po používaní inhibítorov syntézy prostaglandínu v skorých štádiách gravidity.

Absolútne riziko kardiovaskulárnej malformácie sa zvýšilo z menej ako 1 % až na približne 1,5 %.

Toto riziko sa považuje za zvyšujúce sa s dávkou a trvaním liečby. U zvierat sa dokázalo, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínu vedie k zvýšeniu pred- a postimplantačných strát **a embryo-fetálnej letality**. Okrem toho, u zvierat, ktorým sa počas obdobia organogenézy podával inhibítor syntézy prostaglandínu, bol hlásený zvýšený výskyt rôznych malformácií vrátane kardiovaskulárnych.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínu plod vystaviť:

- **kardiopulmonálnej toxicite (s predčasným uzavretím ductus arteriosus a pľúcnou hypertenziou),**
- **renálnej dysfunkcii, ktorá môže viesť k zlyhaniu obličiek s oligo-hydroamniózou.**

matku a novorodenca na konci gravidity vystaviť:

- **možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ku ktorým môže dochádzať aj pri veľmi nízkych dávkach,**
- **inhibícii kontrakcií maternice, čo môže oddialiť alebo predĺžiť pôrod.**

Dojčenie

[...]

Fertilita

[...]

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku ~~nemajú~~ **musia byť informované o riziku teratogenity pred liečbou s začiatkom diklofenakom-misoprostolom. Liečba sa nesmie začať,** kým sa nevytlúči gravidita a **ženy** sa majú podrobne informovať o dôležitosti adekvátnej antikoncepcie počas liečby. V prípade podozrenia na graviditu sa ~~má~~ **liečba musí okamžite ukončiť (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.8).**

- Časť 4.8

Frekvencia nežiaducej reakcie „vrodené chyby“ sa má zmeniť na „Časté“ a preferovaný výraz sa má zmeniť na „fetálne malformácie“ nasledovne:

Vrodené, familiárne a genetické poruchy:

Frekvencia „Zriedkavé“: **„Časté“ vrodené chyby fetálne malformácie**

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete [XX]

Neužívajte [XX]

Ak:

- **ste žena v plodnom veku a nepoužívate účinnú antikoncepčnú metódu, aby ste zabránili otehotneniu (viac informácií pozri v časti „Tehotenstvo“).**

[...]

Upozornenia a opatrenia:

Predtým, ako začnete užívať [XX], obráťte sa na svojho lekára **alebo lekárnika**

Ak:

- **ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri časť „Tehotenstvo“). Z dôvodu rizika pre plod musíte okamžite ukončiť liečbu [XX].**
- **ste žena v plodnom veku (pozri aj časť „Tehotenstvo“). Počas užívania tohto lieku je dôležité používať účinnú antikoncepciu.**

[...]

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

Nepoužívajte **užívajte [XX]**, ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo sa pokúšate otehotnieť. Ak plánujete otehotnieť, musíte to povedať svojmu lekárovi.

Z dôvodu možného rizika poškodenia plodu sa pred začiatkom liečby musíte uistiť, že nie ste tehotná. Ženy, ktoré ešte neprešli menopauzou, ~~majú~~ **musia** používať spoľahlivú antikoncepciu počas užívania tohto lieku.

Váš lekár vás bude informovať o rizikách spájajúcich sa s otehotnením počas užívania [XX], pretože to môže spôsobiť potrat, predčasné narodenie, abnormálne formovanie plodu (vrodené chyby).

NIKDY nesmiete užívať tento liek, ak ste tehotná, pretože to môže mať závažné následky aj pre vaše dieťa, najmä pre jeho srdce, pľúca a/alebo obličky vrátane smrti. Ak ste počas tehotenstva užívali tento liek, porozprávajte sa so svojim lekárom. Ak sa rozhodnete pokračovať v tehotenstve, budete musieť absolvovať starostlivé ultrazvukové monitorovanie tehotenstva, pričom špeciálna pozornosť sa bude venovať končatinám a hlave.

Dojčenie

Ak dojčíte, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Neužívajte [XX] počas dojčenia.

Poradte so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

4. Možné vedľajšie účinky

Zriedkavé: môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí. **Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb abnormálne formovanie plodu vrodene chyby.**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v marci
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	5. máj 2018
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	4. júl 2018