

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za diklofenak/mizoprostol so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na podlagi študije o vplivu izpostavljenosti mizoprostolu v zgodnji nosečnosti na anomalije možganov, ki so jo objavili Auffret in sod. (2016) in je pokazala enako visoko stopnjo malformacij ploda kot predhodne prospektivne epidemiološke študije, ter ob upoštevanju podatkov iz pregledanih poročil PSUR za diklofenak/mizoprostol odbor PRAC meni, da je treba spremeniti povzetek glavnih značilnosti zdravila z vključitvijo podatkov o teratogenosti. Poleg tega odbor PRAC meni, da je pomembno, da informacije o zdravilu vsebujejo informacije o možnih tveganjih, povezanih z izpostavljenostjo nosečnic nesteroidnim protivnetnim zdravilom, kot je diklofenak, skladno z besedilom iz povzetkov glavnih značilnosti zdravila za acetilsalicilno kislino in nesteroidna protivnetna zdravila v zvezi z uporabo med nosečnostjo in tveganjem za splav ter prirojene malformacije, ki ga je delovna skupina za farmakovigilanco (PhVWP – *Pharmacovigilance Working Party*) odobrila aprila 2004 (ref.: EMEA/12148/04/Final).

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za diklofenak/mizoprostol skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) diklofenak/mizoprostol, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo diklofenak/mizoprostol, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu** (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- Poglavlje 4.3

Dodati je treba naslednjo kontraindikacijo:

Zdravilo [XX] je kontraindicirano pri:

[...]

**- ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 4.8);**

[...]

- Poglavlje 4.4

Opozorilo je treba spremeniti, kot sledi:

~~Uporaba pri~~ **Pri** ženskah ~~v premenopavzi~~ **v rodni dobi** (glejte tudi poglavje 4.3) **zdravila [ime zdravila]** ~~ne bi smeli ne smemo~~ uporabljati pri ženskah v premenopavzi, razen če uporabljajo učinkovito kontracepcijo in so seznanjene s tveganji, povezanimi z jemanjem zdravila med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).

Na nalepki bo navedeno: "Zdravila ne smejo uporabljati ženske ~~v premenopavzi~~ **v rodni dobi**, razen če uporabljajo učinkovito kontracepcijo."

- Poglavlje 4.6

#### Nosečnost

Zdravilo [XX] je kontraindicirano pri nosečnicah in ženskah, ki načrtujejo zanositev.

#### **Mizoprostol:**

~~ker m~~ **Mizoprostol** povzroča kontrakcije maternice in je povezan s splavom, prezgodnjim porodom, ~~in~~ smrtjo ploda **in malformacijami ploda**. Uporaba mizoprostola je povezana s prirojenimi napakami. **Pri nosečnicah, izpostavljenih mizoprostolu v prvem trimesečju, so poročali o približno 3-krat večjem tveganju za malformacije v primerjavi s kontrolno skupino, kjer je incidenca znašala 2 %. Izpostavljenost mizoprostolu v prenatalnem obdobju je bila povezana zlasti z Möbiusovim sindromom (prirojeno paralizo obraza, ki povzroča hipomimijo in težave pri sesanju, požiranju ter premikanju oči, z okvarami udov ali brez njih), sindromom amnijskih trakov (deformacijami/amputacijami udov, zlasti ekvinovarusom, ahirijo, oligodaktilijo, palatoshizo itd.) in anomalijami osrednjega živčevja (anomalijami možganov in lobanje, kot so anencefalija, hidrocefalija, cerebelarna hipoplazija in okvare nevrnalne cevi). Opazili so tudi druge okvare, vključno z artrogripozo.**

#### **Zato je treba upoštevati naslednje:**

**- ženske je treba seznaniti s tveganjem za teratogenost;**

**- če bolnica ne želi prekiniti nosečnosti po izpostavljenosti mizoprostolu *in utero*, je treba nosečnost skrbno spremljati z ultrazvočnimi preiskavami, pri čemer je treba posebno pozornost nameniti udom in glavi.**

### Diklofenak:

Tudi diklofenak lahko povzroči prezgodnje zaprtje arterioznega duktusa.

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko negativno vpliva na nosečnost **in/ali embrionalni/fetalni razvoj**. Podatki iz epidemioloških študij kažejo, da se po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti poveča tveganje za ~~spontani splav~~ **splav ter malformacije srca in gastroshizo**.

**Absolutno tveganje za srčno-žilne malformacije se je povečalo z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se domnevno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja.** Pri živalih uporaba zaviralcev sinteze prostaglandinov dokazano povzroča povečanje števila izgub zarodka pred implantacijo in po njej **ter embrio-fetalnih smrti**. **Poleg tega so pri živalih, ki so jim dajali zaviralec sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze, poročali o povečani incidenci različnih malformacij, vključno s srčno-žilnimi.**

**V tretjem trimesečju nosečnosti je ob uporabi kateregakoli zaviralca sinteze prostaglandinov plod lahko izpostavljen:**

- **toksičnim učinkom na srce in pljuča (s prezgodnjim zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo);**

- **motnjam delovanja ledvic, ki lahko napredujejo v ledvično odpoved z oligohidramnijem.**

**Mati in novorojenec sta ob koncu nosečnosti lahko izpostavljena:**

- **morebitnemu podaljšanju časa krvavitve, tj. antiagregacijskemu učinku, ki se lahko pojavi tudi pri zelo majhnih odmerkih;**

- **zaviranju kontrakcij maternice, ki lahko zakasni ali podaljša porod.**

### Dojenje

[...]

### Plodnost

[...]

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi ~~ne smejo začeti zdravljenja z~~ **je treba pred začetkom zdravljenja z** diklofenakom/mizoprostolom **seznaniti s tveganjem za teratogenost. Zdravljenja ne smemo uvesti,** dokler ne izključimo nosečnosti, **ženske** pa ~~in jih~~ je treba podrobno poučiti o pomembnosti ustrezne kontracepcije med zdravljenjem. Ob sumu na nosečnost je ~~treba uporabo zdravila~~ **je treba zdravljenje takoj prekiniti (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.8).**

- Poglavlje 4.8

Pogostnost neželenega učinka "prirojene napake" je treba spremeniti v pogostnost "pogosti", priporočeni izraz (PT – *Preferred Term*) pa je treba spremeniti v "malformacije ploda", kot sledi:

*Prirojene in dedne genetske okvare*

Pogostnost "~~redki~~" "**pogosti**" ~~prirojene napake~~ **malformacije ploda**

### **Navodilo za uporabo**

Poglavlje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [XX]

Ne jemljite zdravila [XX]:

- **če ste ženska v rodni dobi in ne uporabljate učinkovite kontracepcijske metode za preprečevanje zanositve (za več informacij glejte poglavje "Nosečnost").**

[...]

Opozorila in previdnostni ukrepi:

Pred začetkom jemanja zdravila [XX] se posvetujte z zdravnikom **ali farmacevtom**:

- **če ste noseči ali načrtujete zanositev (glejte poglavje "Nosečnost"). Zaradi tveganja za plod je treba zdravljenje z zdravilom [XX] takoj prekiniti.**
- **če ste ženska v rodni dobi (glejte tudi poglavje "Nosečnost"). Pomembno je, da med jemanjem tega zdravila uporabljate učinkovito kontracepcijo.**

[...]

**Nosečnost, dojenje in plodnost**

#### **Nosečnost**

Ne uporabljajte **jemljite zdravila [XX]**, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. Če načrtujete zanositev, to povejte svojemu zdravniku.

**Zaradi možnega tveganja za okvare ploda se morate pred začetkom zdravljenja prepričati, da niste noseči.** Ženske, ki še niso v menopavzi, ~~bi morale~~ **morajo** med jemanjem tega zdravila uporabljati zanesljivo kontracepcijo.

**Zdravnik vas bo poučil o tem, kakšna so tveganja, če med jemanjem zdravila [XX] zanosite, saj zdravilo lahko povzroči splav, prezgodnji porod ali nepravilen razvoj ploda (prirojene napake). Če ste noseči, tega zdravila ne smete NIKOLI vzeti, saj ima to lahko hude posledice za vašega otroka, zlasti za njegovo srce, pljuča in/ali ledvice, vključno s smrtjo. Če ste prejeli to zdravilo med nosečnostjo, se posvetujte z zdravnikom. Če se boste odločili, da nosečnosti ne boste prekinili, bo treba nosečnost skrbno spremljati z ultrazvočnimi preiskavami, pri katerih bo posebna pozornost namenjena udom in glavi.**

#### **Dojenje**

Če dojite, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravila [XX] ne smete uporabljati v času dojenja.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

#### 4. Možni neželeni učinki

Redki: prizadenejo lahko največ 1 od 1.000 bolnikov. **Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov**  
**nepravilen razvoj ploda** prirojene napake.

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh marca
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	5. maj 2018
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	4. julij 2018