

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för diklofenak/misoprostol dras följande vetenskapliga slutsatser:

Baserat på en studie av Auffret et al. 2016, som undersökte vilken effekt misoprostolexponering i början av graviditeten hade på cerebrala anomalier och som visade på en förekomst av fostermissbildningar som var likvärdig med tidigare prospektiva epidemiologiska studier, samt mot bakgrund av de data som presenterats i reviderad(e) PSUR(:ar) för diklofenak/misoprostol, ansåg PRAC att det är befogat att revidera produktresumén (SmPC) så att teratogeniciteten framgår. Vidare ansåg PRAC att det är viktigt att potentiella risker med exponering för icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel som diklofenak hos gravida kvinnor, i enlighet med formuleringen i produktresuméerna för acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, med avseende på användning under graviditet och risk för missfall och medfödda missbildningar enligt överenskommelse i PhVWP i april 2004 (jfr EMEA/12148/04/Final), ska framgå av produktinformationen.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för diklofenak/misoprostol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller diklofenak/misoprostol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller diklofenak/misoprostol för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.3

En kontraindikation ska läggas till enligt följande:

[XX] är kontraindicerat för:

[...]

- Fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel (se avsnitt 4.4, 4.6 och 4.8)

[...]

- Avsnitt 4.4

En varning ska ändras enligt följande:

Användning hos ~~pre-menopausala~~ **Hos fertila** kvinnor (se även avsnitt 4.3) ~~bör~~ **får [produktnamn]** **inte** användas ~~hos pre-menopausala kvinnor~~ såvida inte kvinnorna använder effektivt preventivmedel och har informerats om riskerna med att ta läkemedlet vid graviditet (se avsnitt 4.6).

Följande ska anges på etiketten: ”Får inte användas av ~~pre-menopausala~~ **fertila** kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel”.

- Avsnitt 4.6

Graviditet

[XX] är kontraindicerat för gravida kvinnor och kvinnor som planerar graviditet.

Misoprostol:

~~eftersom m~~Misoprostol framkallar uteruskontraktioner och är associerat med missfall, prematur födsel, och fosterdöd **och fostermissbildningar**. Misoprostol har även visats vara associerat med missbildningar. **En ungefär tre gånger högre risk för missbildningar rapporterades för graviditeter exponerade för misoprostol under den första trimestern, i jämförelse med en kontrollgrupp där incidensen var 2 %. I synnerhet har prenatal exponering för misoprostol associerats med Möbius syndrom (medfödd ansiktsförslamning som leder till hypomimi, svårigheter att suga och svälja och utföra ögonrörelser, med eller utan extremitetsmissbildning), amnionbandsyndrom (extremitetsmissbildningar/amputationer, i synnerhet klumpfot, akiri, oligodaktyli, gomspalt bland annat) och missbildningar i centrala nervsystemet (cerebrala och kraniala missbildningar som anencefali, hydrocefalus, cerebellär hypoplasi, neuralrörsdefekter). Andra defekter såsom artrogrypos har observerats.**

Följaktligen:

- Kvinnor ska informeras om risken för teratogenicitet.

- Om patienten vill fullfölja sin graviditet efter exponering för misoprostol in utero ska graviditeten följas noggrant med ultraljudsundersökningar med särskild uppmärksamhet på fostrets extremiteter och huvud.

Diklofenak:

Diklofenak kan även orsaka för tidig slutning av ductus arteriosus.

En hämning av prostaglandinsyntesen kan inverka negativt på graviditeten **och/eller embryo-/fosterutveckling**. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för **spontan abort/missfall, samt risk för hjärtmissbildning och gastroschis** efter användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. **Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd.** Hos djur har administrering av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster **samt embryo-/fosterdöd. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.**

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- **kardiopulmonell toxicitet (för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)**
- **nedsatt njurfunktion, vilket kan leda till njursvikt och oligohydroaminos**

Modern och fostret kan vid graviditetens slut utsättas för:

- **ökad blödningstid beroende på en anti-aggregerande effekt, som kan förekomma redan vid mycket låga doser.**
- **hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.**

Amning

[...]

Fertilitet

[...]

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör inte **måste informeras om risken för teratogenicitet före behandling med inleda behandling med diklofenak-misoprostol. Behandlingen får inte sättas in** förrän graviditet har uteslutits, och **kvinnorna** ska ges fullständig information om vikten av att använda en fullgod preventivmetod medan behandlingen pågår. Vid misstanke om graviditet bör användning av produkten **måste behandlingen omedelbart** avbrytas **(se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8).**

- Avsnitt 4.8

Frekvensen av biverkningen ”medfödda missbildningar” ska ändras till ”Vanliga” och föredragen term ska ändras till ”fostermissbildningar” enligt följande:

Medfödda och/eller genetiska störningar:

*Frekvens ”Sällsynta” ”**Vanliga**” medfödda missbildningar**fostermissbildningar***

Bipacksedel

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar [XX]

Ta inte [XX]:

- **om du är kvinna i fertil ålder och inte använder effektivt preventivmedel för att undvika graviditet (läs mer i avsnittet "Graviditet").**

[...]

Varningar och försiktighet:

Tala med läkare **eller apotekspersonal** innan du tar [XX]

- **om du är gravid eller planerar att bli gravid (se avsnittet "Graviditet"). På grund av risken för fostret måste din behandling med [XX] avbrytas omedelbart.**
- **om du är kvinna i fertil ålder (se även avsnittet "Graviditet"). Det är viktigt att du använder effektivt preventivmedel medan du tar det här läkemedlet.**

[...]

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Använd **Ta inte [XX]** om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller försöker att bli gravid. Tala om för läkaren om du planerar att skaffa barn.

På grund av den möjliga risken för fosterskada måste du försäkra dig om att du inte är gravid innan du påbörjar behandlingen. Kvinnor som inte har nått klimakteriet bör **måste** använda ett tillförlitligt preventivmedel medan de tar det här läkemedlet.

Din läkare kommer att informera dig om riskerna om du skulle bli gravid medan du tar [XX], eftersom läkemedlet kan orsaka missfall, för tidig födsel eller onormal fosterutveckling (missbildningar). Du ska ALDRIG ta det här läkemedlet om du är gravid, eftersom det även kan få allvarliga konsekvenser för ditt barn, särskilt på hjärta, lungor och/eller njurar, inklusive dödsfall. Om du har fått behandling med detta läkemedel under graviditet ska du tala med din läkare. Om du bestämmer dig för att fullfölja graviditeten ska den följas noggrant med ultraljudsundersökningar med särskild fokus på barnets ben, armar och huvud.

Amning

Om du ammar, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Använd inte [XX] om du ammar.

~~Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.~~

4. Eventuella biverkningar

Sällsynta: kan drabba upp till 1 av 1 000 användare. **Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare**
onormal fosterutveckling medfödda missbildningar.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Mars CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	5 maj 2018
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	4 juli 2018