

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за
употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за мизопропростол (стомашно-чревно показание), научните заключения са, както следва:

Тератогенността е важен риск, свързан с употреба на Cytotec извън одобрените показания. Тъй като употребата на Cytotec извън одобрените показания е широко разпространена, важно е да има подходящи предупреждения в КХП, за да се осигури възможност на медицинските специалисти да вземат информирани решения не само за избягване на експозиция по време на бременност, но и в случаите, когато експозиция на мизопропростол е възникнала по време на бременност. Поради това с цел свеждане на риска до минимум и в съответствие с резултата от предходно завършена процедура (PSUSA/00010354/201705) относно продукти, съдържащи мизопропростол, показани за прекратяване на бременност, се препоръчва преразглеждане на КХП, за да се добави информация относно риска от тератогенност във връзка с употребата по време на бременност, в съответствие с наличните към момента данни. Главните основания за актуализацията са базирани на научната публикация на Auffret et al. 2016, в която е представена информация в подкрепа на ефекта от експозицията на мизопропростол през периода на ранна бременност за развитието на церебрални аномалии при фетуса и потвърждава резултатите от предходни проспективни епидемиологични проучвания, като установява честота на малформации на плода от същия порядък. Получени са съобщения за няколко случая на руптура на матката през периода на настоящата единна оценка на ПАДБ, като всичките са възникнали при употреба извън одобрените показания. Поради това PRAC препоръчва актуализиране на честотата на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) от категория по честота „с неизвестна честота“ на категория по честота „редки“, както и добавянето на описание на НЛР.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за мизопропростол (стомашно-чревно показание) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) мизопропростол (стомашно-чревно показание), е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи мизопропростол (стомашно-чревно показание), са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.3

Трябва да бъде добавено противопоказание, както следва:

Мизопростол е противопоказан:

- при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точки 4.4, 4.6 и 4.8)

- при жени, които са бременни или бременност не е изключена, или които планират бременност, тъй като мизопростол увеличава тонуса и контракциите на матката по време на бременност, което може да предизвика частично или пълно изгонване на продуктите на зачеването (вж. точки 4.4, 4.6 и 4.8). Употребата по време на бременност се свързва с малформации на плода.

- Точка 4.6

Предупреждението трябва да бъде променено, както следва:

Жени с детероден потенциал

Преди започване на лечение с Cytotec жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани относно риска от тератогенност. Лечението не трябва да се започва, докато не бъде изключена бременност, като на жените трябва да бъде подробно обяснена важността на адекватната контрацепция по време на лечението. При подозрение за бременност лечението трябва незабавно да бъде прекратено (вж. точки 4.3 и 4.4).

Бременност

Мизопростол е противопоказан при бременни жени, тъй като индуцира контракции на матката и е свързан с аборт, преждевременно раждане, смърт на плода и ~~родилни~~ **дефекти/малформации на плода**. Експозицията на мизопростол по време на първия триместър на бременността се свързва със значително увеличаване на риска от два родилни дефекта: Секвенция на Möbius (т.е. парализа на краниални нерви VI и VII) и терминални трансверзионни дефекти на крайниците. **Приблизително 3-кратно повишение на риска от малформации се съобщава при случаи на бременност с експозиция на мизопростол по време на първия триместър в сравнение с честота 2% в контролната група. По конкретно пренаталната експозиция на мизопростол се свързва със синдром на Moebius (вродена лицева парализа, водеща до хипомимия, проблеми със сукането и гълтането и движението на очите, със или без дефекти на крайниците); синдром на пристягане от амниотични върви (в това число и деформации/ампутации на крайниците, особено конско-варусно (криво) стъпало, ахейрия, олигодактилия, цепнато небце) и аномалии на централната нервна система (церебрални и краниални аномалии, като аненцефалия, хидроцефалия, церебеларна хипоплазия, дефекти на невралната тръба).** Наблюдавани са и други дефекти, включително артрогрипоза.

Следователно:

- Жените трябва да бъдат информирани за риска от тератогенност.

- Ако пациентката желае да продължи износването на бременността след експозиция на мизопростол *in utero*, трябва да се извърши внимателно проследяване на бременността чрез ултразвуково сканиране, като се обръща особено внимание на крайниците и главата. (...)

- Точка 4.8

Честотата на нежеланата реакция „родови дефекти“ трябва да бъде променена на Чести, а предпочитаният термин (ПТ) трябва да бъде променен на „Малформации на плода“.

Честотата на нежеланата реакция „руптура на матката“ трябва да бъде променена на Редки. Освен това, трябва да се добави препратка (**) и описание под таблицата:

****Руптура на матката се съобщава нечесто след прием на простагландини по време на втория или третия триместър на бременността. Руптура на матката се наблюдава особено при многораждали жени или жени с белег от цезарово сечение.**

Листовка

2. Преди да приемете Cytotec

Не приемайте Cytotec, ако:

- сте жена в детеродна възраст и не използвате ефективен метод на контрацепция за избягване на забременяване (вижте точка „Бременност“ за допълнителна информация).
- сте бременна или се опитвате да забременеете или нямате отрицателен резултат от тест за бременност, тъй като това може да доведе до спонтанен аборт (вижте точка „Бременност“ за допълнителна информация).

Предупреждения и предпазни мерки:

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Cytotec, ако:

- сте бременна или планирате бременност (вижте подточка „Бременност“ по-долу). Поради риска за плода лечението Ви с X трябва да се прекрати незабавно,
- сте жена в детеродна възраст (вижте подточка „Бременност“ по-долу). Поради риска за плода е важно да използвате ефективна контрацепция, докато приемате X.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, трябва да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете лечение.

Бременност:

Не приемайте Cytotec, ако сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще Ви информира за рисковете, ако забременеете, тъй като Cytotec може да предизвика спонтанен аборт, преждевременно раждане или вродени дефекти. Бременност, в хода на която е използван мизопростол през първия триместър, се свързва с приблизително 3-кратно повишение на риска от вродени дефекти, особено лицева парализа, дефекти на крайниците, мозъчни и черепни аномалии. Ако използвате Cytotec по време на бременност, говорете с Вашия лекар. Ако решите да износите бременността, тогава трябва да се провежда внимателно проследяване на бременността до раждането и многократни ултразвукови изследвания, като се обръща особено внимание на крайниците и главата.

4. Възможни нежелани реакции

Сериозни нежелани реакции:

Чести:

Вродени дефекти (малформации на плода). Ако забременеете по време на лечението, спрете приема на Cytotec незабавно и потърсете съвет от лекар.

Редки:

Разкъсване на матката (руптура на матката) след прилагане на простагландини през втория и третия триместър на бременността, главно при жени с предишни раждания или с белег от цезарово сечение. Потърсете спешно медицинска помощ.

С неизвестна честота:

Родилни дефекти

Разкъсване на тъканите на матката

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	Февруари 2018 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	07 април 2018 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	06 юни 2018 г.