

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 (гинекологично показание – прекъсване на бременност), научните заключения са както следва:

Проследяващите визити след медикаментозно прекъсване на бременност с мизопропростол се считат за задължителни, с оглед на риска от фетални малформации в случай на неуспех на метода и продължаваща бременност. Важно е както кратката характеристика на продукта (КХП), така и листовката (Л) да съдържат достатъчно предупреждения за необходимостта от тези проследяващи визити.

Установено е, че експозицията на мизопропростол по време на бременност може да предизвика редица фетални малформации. В точка 4.6 на настоящата КХП са споменати само синдром на Моебиус (фациална парализа) и синдром на пристягане от амниотични върви (различни дефекти на крайниците). По време на отчетния период, Auffret et al., 2016 публикуват най-обширното проспективно кохортно проучване по отношение на риска от малформации на плода при експозиция на мизопропростол по време на първия триместър на бременността. От 183-те бременности с експозиция на мизопропростол са идентифицирани четири значими малформации, които са свързани с централната нервна система (хидроцефалия, енцефалоцеле, малкомозъчна хипоплазия и синдром на прекъсване на инфундибулума на хипофизата). Случаи на малформации на централната нервна система след експозиция на мизопропростол са съобщавани и в минали проучвания от Vauzelle et al., 2013, Barbero et al., 2011, Dal Pizzol et al., 2008 and Orioli et al., 2000. Малформациите, описани в точка 4.6 на кратката характеристика на продукта, трябва да се актуализират съгласно тези данни.

По отношение на честотата на малформациите, проучването публикувано от Auffret et al., 2016 потвърждава резултатите от предишните проспективни епидемиологични проучвания с честота на малформациите от същия порядък (5,5% при Auffret et al., 2016; 4% при Vauzelle et al., 2013; 6,5% при Barbero et al., 2001; 4,2% при Dal Pizzol et al., 2008. Мета анализ на комбинираните проучвания показва съотношение на шансовете (OR) за фетални малформации 2,7% (95% доверителен интервал (CI): 1,54-4,74).

Терминът “фетални малформации” се счита за по-подходящ от “вродени дефекти”. “Фетални малформации” покрива диагнози както *in utero*, така и след раждане, докато “вродени дефекти” е диагноза само след раждане.

Освен това една държава членка предлага да се добавят “хипомимия, затруднения в сукането и преглъщането и движенията на очите”, които са неонатални последици, описани при синдрома на Моебиус. PRAC счита, че това е важна информация за медицинските специалисти и пациентите и одобрява предложението на ПРУ да включи тази информация в точка 4.6 от кратката характеристика на продукта.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяна на разрешението(ята) за употреба

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

CMDh достига 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 (гинекологично показание – прекъсване на бременност), 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 4.4

Експозицията на фетуса на мизопропростол или мифепропростол повишава риска от развитие на синдром на Моебиус и/или синдром на пристягане от амниотични върви, и/или аномалии на централната нервна система (вж. точка 4.6). Трябва да се обмисли втора процедура за прекъсване на бременността. В случай на продължаване на бременността, е необходимо внимателно проследяване чрез ултразвуково изследване в специализирани центрове.

- Точка 4.6

Употребата по време на бременност Неуспешното прекъсване на бременност (продължаваща бременност) е свързана свързано с трикратно по-висок риск от вродени дефекти/малформации при продължаваща бременност с експозиция на мифепристон и мизопропростол или само на мизопропростол, сравнено с контролна група (2 %). **В частност** Пренаталната експозиция на мизопропростол е свързана със синдром на Моебиус (вродена лицева парализа, водеща до хипомимия, затруднения в сукането и преглъщането и движенията на очите, със или без дефекти на крайниците) и със синдром на пристягане от амниотични върви (деформация/ампутация на крайници, особено варусно ходило, ахейрия, олигодактилия, вълча паст *inter alia*), и аномалии на централната нервна система (мозъчни или черепни аномалии като аненцефалия, хидроцефалия, малкомозъчна хипоплазия, дефектни на нервната тръба).

Жени, които обмислят медикаментозно прекъсване на бременността, трябва да получат точна консултация относно рисковете за фетуса, в случай че абортът е неуспешен, а повторна процедура за прекъсване на бременността е нежелателна.

(...)

Ако пациентката желае да продължи износването на бременността, трябва да се започне внимателно проследяване на бременността до раждането чрез ултразвуково изследване в специализиран център, като се обръща специално внимание на крайниците и главата.

- Точка 4.8

Честотата на нежеланата реакция "вродени дефекти" трябва да се промени на "Чести", а предпочитаният термин (ПТ), трябва да се промени на "Фетални малформации".

Листовка за пациента

- Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете X

Предупреждения и предпазни мерки

Медицинските специалисти трябва да са сигурни, поради риска от неуспех на метода и наблюдаваните вродени дефекти при такива продължаващи бременности, че пациентите са информирани относно риска от увреждане на плода, както и че е необходимо да се планува проследяваща визита, за да се провери дали абортът е завършен (вижте раздел Бременност, кърмене и фертилитет).

Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

Неуспешното прекъсване на бременността (продължаваща бременност) след прием на X след първото лекарство (мифепристон), се свързва с **тройно повишен риск от** вродени дефекти, **в частност лицева парализа, малформации на главата и крайниците.**

- Точка 4. Възможни нежелани реакции

Други нежелани реакции:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

вродени дефекти (фетални малформации)

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	януари 2018 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	10 март 2018 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	9 май 2018 г.