

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) misoprostolu (gastrointestinální indikace) byly přijaty tyto vědecké závěry: Teratogenita je významným rizikem souvisejícím s použitím přípravku Cytotec mimo schválenou indikaci. Protože je použití přípravku Cytotec mimo schválenou indikaci velmi rozšířené, je nezbytné uvést v souhrnu údajů o přípravku příslušná upozornění, aby mohli zdravotničtí pracovníci činit informovaná rozhodnutí nejen s cílem vyhnout se expozici přípravku během těhotenství, ale také pro případy, kdy během těhotenství k expozici misoprostolu došlo. Proto s cílem minimalizovat rizika a v souladu se závěry dříve dokončeného postupu (PSUSA/00010354/201705) pro přípravky obsahující misoprostol indikované k ukončení těhotenství se doporučuje v souladu se současnými poznatky revize souhrnu údajů o přípravku s přidáním informací o riziku teratogenity ve vztahu k použití během těhotenství. Hlavní důvod aktualizace vychází z vědecké publikace Auffreta et al. 2016, která vyzdvihla vliv expozice misoprostolu během časného stádia těhotenství na vznik mozkových anomálií plodů a potvrdila výsledky předchozích prospektivních epidemiologických studií zjištěním stejné míry fetálních malformací. Během tohoto postupu PSUSA bylo hlášeno několik případů ruptury dělohy. Ke všem došlo během použití mimo schválenou indikaci. Proto výbor PRAC doporučuje aktualizovat frekvenci nežádoucích účinků léčivého přípravku (ADR) z „není známo“ na „vzácné“ a také přidat popis nežádoucího účinku.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se misoprostolu (gastrointestinální indikace) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících misoprostol (gastrointestinální indikace) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem misoprostolu (gastrointestinální indikace) nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.3

Musí být přidány následující kontraindikace:

Misoprostol je kontraindikován:

- U žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz body 4.4, 4.6 a 4.8)

- U těhotných žen nebo u žen, u kterých nelze těhotenství vyloučit či které plánují otěhotnět, protože misoprostol zvyšuje tonus a kontrakce dělohy v těhotenství, což může způsobit částečné nebo úplné vypuzení embrya/plodu (viz body 4.4, 4.6 a 4.8). Použití v těhotenství bylo spojeno s vrozenými vadami.

- Bod 4.6

Upozornění musí být zrevidována následovně:

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí být před zahájením léčby přípravkem Cytotec informovány o riziku teratogenity. Léčba nesmí být zahájena, pokud není vyloučeno těhotenství, a ženám musí být zcela vysvětlen význam adekvátní antikoncepce používané během probíhající léčby. Existuje-li podezření na těhotenství, musí být léčba ihned přerušena (viz body 4.3 a 4.4).

Těhotenství

Misoprostol je kontraindikován u těhotných žen, protože indukuje kontrakce dělohy a je spojován s potraty, předčasným narozením dítěte, úmrtím plodu a ~~porodními defekty~~ **malformacemi plodu**. Expozice misoprostolu v prvním trimestru je spojena s významně zvýšeným rizikem dvou porodních defektů: Moebiovy sekvence (tj. obrna VI. A VII. hlavového nervu) a terminálních příčných defektů končetin. ~~Přibližně 3násobně zvýšené riziko malformací bylo hlášeno u těhotenství, při nichž byly ženy vystaveny misoprostolu během prvního trimestru, ve srovnání s 2% výskytem u kontrolní skupiny. Prenatální expozice misoprostolu byla spojena zejména s Moebiovým syndromem (kongenitální obrna n. facialis vedoucí k hypomimii, problémům se sáním, polykáním a s pohyby očí, s defekty končetin nebo bez nich); syndromem amniových pruhů (mimo jiné deformity končetin / amputace, zvláště equinovarus, achirie, oligodaktylie, rozštěp patra) a anomáliemi centrálního nervového systému (cerebrální a kraniální anomálie jako například anencefalie, hydrocefalie, cerebrální hypoplazie, defekty neurální trubice).~~ Byly pozorovány další defekty, včetně arthrogryposis.

Z toho důvodu:

- Ženy musí být informovány o riziku teratogenity.

- Bude-li si pacientka přát po expozici misoprostolu pokračování těhotenství, musí se provádět pečlivé sledování těhotenství ultrazvukem, přičemž je třeba věnovat zvláštní pozornost končetinám a hlavě.

(...)

- Bod 4.8

Frekvence porodních defektů jako nežádoucího účinku musí být změněna na **Časté** a preferovaný termín (PT) musí být změněn na „**malformace plodu**“.

Frekvence ruptury dělohy jako nežádoucího účinku musí být změněna na **Vzácné**. Navíc musí být přidán odkaz **(**)** spolu s popisem pod tabulkou:

****Ruptura dělohy byla hlášena méně často po podání prostaglandinu během druhého nebo třetího trimestru těhotenství. K rupturám dělohy docházelo zejména u multipar nebo u žen s jizvou po císařském řezu.**

Příbalová informace

2. Než začnete přípravek Cytotec užívat

Neužívejte přípravek Cytotec, pokud:

- **jste žena v plodném věku a nepoužíváte účinnou antikoncepční metodu, k zabránění otěhotnění** (další informace naleznete v bodě „Těhotenství“);
- jste těhotná nebo se snažíte otěhotnět nebo **Váš těhotenský test nebyl negativní**, protože užívání přípravku může způsobit spontánní potrat (další informace naleznete v bodě „Těhotenství“).

Upozornění a opatření:

Před užitím přípravku Cytotec se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud

- **jste těhotná nebo plánujete otěhotnět (viz podbod „těhotenství“ níže). Kvůli riziku pro plod musí být Vaše léčba přípravkem X okamžitě přerušena;**
- **jste žena v plodném věku (viz podbod „těhotenství“ níže). Kvůli riziku pro plod je důležité během užívání přípravku X používat účinnou antikoncepci.**
-

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než zahájíte léčbu.

Těhotenství

Neužívejte přípravek Cytotec, pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět. Váš lékař Vás uvědomí o rizicích, které vzniknou, pokud otěhotníte, neboť přípravek Cytotec může způsobit potrat, předčasný porod nebo vrozené vady. Těhotenství, při nichž byly ženy vystaveny misoprostolu během prvního trimestru, byla spojena s 3násobně zvýšeným rizikem vrozených vad, zejména obrny lícního nervu, defektů končetin a mozkových a lebečních anomálií. Pokud jste během těhotenství vystavena přípravku Cytotec, porad'te se se svým lékařem. Pokud se rozhodnete pro pokračování těhotenství, musí být prováděno pečlivé prenatální sledování a opakovaná ultrazvuková vyšetření, přičemž je třeba věnovat zvláštní pozornost končetinám a hlavě.

4. Možné nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky:

Časté:

Vrozené vady (malformace plodu). Pokud otěhotníte během léčby, přestaňte ihned užívat přípravek Cytotec a vyhledejte lékařskou pomoc.

Vzácné:

Roztržení dělohy (ruptura dělohy) po podání prostaglandinů v druhém nebo třetím trimestru těhotenství, zejména u žen po více porodech nebo s jizvou po císařském řezu. Vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc.

Není známo:

~~Porodní defekty~~

~~Roztržení tkání v děloze~~

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v únoru 2018
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	7. dubna 2018
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	6. června 2018