

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących mizoprostolu (do stosowania w gastroenterologii), wnioski naukowe są następujące:

Działanie teratogenne jest istotnym zagrożeniem związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Cytotec. Ponieważ produkt Cytotec jest często stosowany poza zatwierdzonymi wskazaniami, ważne jest, aby w ChPL zamieścić odpowiednie ostrzeżenia, które umożliwią fachowemu personelowi medycznemu podjęcie świadomych decyzji, zarówno w celu uniknięcia narażenia kobiety w ciąży na niniejszy produkt leczniczy, jak i w przypadkach, gdy kobieta w ciąży została już narażona na działanie mizoprostolu. W związku z tym, w celu minimalizacji ryzyka, biorąc pod uwagę wyniki wcześniej zakończonej procedury (PSUSA/00010354/201705) dotyczącej produktów leczniczych zawierających mizoprostol wskazanych do stosowania w celu przerwania ciąży, zaleca się, aby zgodnie z obecną wiedzą do ChPL dodać informacje dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku stosowania tych produktów leczniczych u kobiet w okresie ciąży. Głównym powodem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych są dowody przedstawione w publikacji naukowej opracowanej przez Auffret i wsp. w 2016 r., potwierdzające, że mizoprostol stosowany u kobiet we wczesnym etapie ciąży powoduje wady rozwojowe mózgu u płodu. Ponadto w publikacji tej potwierdzono wyniki wcześniejszych prospektywnych badań epidemiologicznych, poprzez stwierdzenie częstości występowania wad rozwojowych płodu o tym samym rzędzie wielkości. Podczas niniejszej wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUSA) zgłoszono kilka przypadków pęknięcia macicy. Wszystkie te przypadki wystąpiły podczas stosowania tego produktu poza zatwierdzonymi wskazaniami. W związku z tym komitet PRAC zaleca wprowadzenie zmiany w kategorii częstości występowania działania niepożądanego „pęknięcie macicy” z kategorii „częstość nieznana” na „rzadko” oraz dodanie opisu tego działania niepożądanego.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących mizoprostolu (do stosowania w gastroenterologii) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną mizoprostol (do stosowania w gastroenterologii) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające mizoprostol (do stosowania w gastroenterologii) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- punkt 4.3

Należy dodać następujące przeciwwskazanie:

Mizoprostol jest przeciwwskazany do stosowania:

- u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.4, 4.6 i 4.8)

- u kobiet w ciąży lub u których nie wykluczono, że są w ciąży, lub które planują zajście w ciążę, ponieważ mizoprostol zwiększa napięcie i kurczliwość mięśnia macicy u kobiety w ciąży, co może spowodować częściowe lub całkowite wydalenie produktu zapłodnienia (jaja płodowego) (patrz punkty 4.4, 4.6 i 4.8). Stosowanie produktu w okresie ciąży wiązało się z wystąpieniem wad wrodzonych.

- punkt 4.6

Treść ostrzeżenia należy zmienić jak poniżej:

Kobiety w wieku rozrodczym

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, przed rozpoczęciem leczenia produktem Cytotec należy ją poinformować o ryzyku działania teratogenego. Nie rozpoczynać leczenia przed upewnieniem się, że pacjentka nie jest w ciąży, i należy ją w pełni poinformować o znaczeniu stosowania skutecznej metody antykoncepcji w okresie leczenia. Jeśli podejrzewa się, że pacjentka jest w ciąży, leczenie należy natychmiast przerwać (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Ciąża

Mizoprostol jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży, gdyż zwiększa kurczliwość mięśnia macicy i może powodować przerwanie ciąży, przedwczesny poród, śmierć i ~~wady wrodzone~~**wady rozwojowe płodu**. Wpływ mizoprostolu na organizm w pierwszym trymestrze jest ~~związany z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia dwóch wad wrodzonych: zespołu Möbiusa (tj. porażenia nerwów czaszkowych VI i VII) oraz wad osiowych dystalnych odcinków kończyn.~~**U kobiet w ciąży narażonych na działanie mizoprostolu w pierwszym trymestrze ciąży zgłaszano około 3-krotnie większe ryzyko wad rozwojowych niż w grupie kontrolnej, w której ryzyko to wyniosło 2%. Narażenie na mizoprostol w okresie prenatalnym wiązało się w szczególności z wystąpieniem zespołu Möbiusa (wrodzony paraliż mięśni twarzy, prowadzący do hipomimii, trudności ze ssaniem i polykaniem z ruchem gałek ocznych, z wadami kończyn lub bez), zespołu pasm owodniowych [między innymi brak lub deformacja kończyn, zwłaszcza stopa końsko-szpota, wrodzony brak jednej lub obu rąk (ang. acheiria), oligodaktylia, rozszczep podniebienia] i wad rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego (wady rozwojowe mózgu i czaszki, bezmózgowie, wodogłowie, niedorozwój mózdzku, wady cewy nerwowej).** Obserwowano również inne wady, w tym artrogrypozę.

W związku z tym:

- kobietę należy poinformować o ryzyku działania teratogenego;
- jeśli po narażeniu na działanie mizoprostolu *in utero*, pacjentka chce kontynuować ciążę, konieczne jest uważne monitorowanie ciąży za pomocą USG, ze zwróceniem szczególnej uwagi na kończyny i głowę płodu.

(...)

- punkt 4.8

Częstość występowania działania niepożądanego „wady wrodzone” należy zmienić na „często”, a preferowany termin (PT) należy zmienić na „wady płodu”.

Częstość występowania działania niepożądanego „pęknięcie macicy” należy zmienić na „rzadko”. Ponadto należy dodać odnośnik (**) i zamieścić pod tabelą następujący opis:

**** Przypadki pęknięcia macicy u kobiet, które przyjmowały prostaglandyny w drugim lub trzecim trymestrze ciąży, zgłaszano niezbyt często. Przypadki pęknięcia macicy występowały zwłaszcza u wieloródek lub u kobiet z bliźniami po cesarskim cięciu.**

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Cytotec

Kiedy nie przyjmować leku Cytotec:

- **jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym i nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji, aby nie dopuścić do zajścia w ciążę** (w celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt „Ciąża”),
- jeśli pacjentka jest w ciąży, stara się zajść w ciążę **lub nie uzyskała ujemnego wyniku testu ciążowego**, ponieważ przyjmowanie tego leku może spowodować poronienie (w celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt „Ciąża”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Cytotec należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- **pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę (patrz podpunkt „Ciąża” poniżej); ze względu na ryzyko dla płodu, przyjmowanie leku X należy natychmiast przerwać;**
- **pacjentka jest w wieku rozrodczym (patrz podpunkt „Ciąża” poniżej); ze względu na ryzyko dla płodu, ważne jest, aby podczas przyjmowania leku X stosować skuteczną metodę antykoncepcji.**

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża:

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, nie powinna przyjmować leku Cytotec. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania leku Cytotec, lekarz poinformuje ją o zagrożeniach związanych ze stosowanym leczeniem, ponieważ Cytotec może spowodować poronienie, przedwczesny poród lub wady wrodzone u płodu. Cięższe narażone na działanie mizoprostolu w pierwszym trymestrze wiązały się z około 3-krotnie zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych u płodu, szczególnie paraliżu mięśni twarzy, wad kończyn oraz wad rozwojowych mózgu i czaszki. Jeśli pacjentka jest narażona na działanie leku Cytotec w okresie ciąży, powinna porozmawiać o tym z lekarzem. Jeśli pacjentka podejmie decyzję o kontynuowaniu ciąży, należy ją uważnie kontrolować do czasu porodu i wielokrotnie wykonywać u niej badania USG, ze szczególnym uwzględnieniem kończyn i głowy płodu.

4. Możliwe działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane:

Często:

wady wrodzone (wady rozwojowe płodu). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Cytotec i zwrócić się o poradę medyczną.

Rzadko:

rozerwanie macicy (pęknięcie macicy) po podaniu prostaglandyn w drugim lub trzecim trymestrze ciąży; występuje głównie u kobiet, które rodziły już wcześniej lub u których występują blizny po cesarskim cięciu. Należy pilnie zasięgnąć pomocy medycznej.

Częstość nieznana:

wady wrodzone

przerwanie tkanek macicy

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w lutym 2018 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do zaopiniowania właściwym organom krajowym:	7 kwietnia 2018 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	6 czerwca 2018 r.