

## **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 (we wskazaniu ginekologicznym – przerwanie ciąży), wnioski naukowe są następujące:

Wizyty kontrolne po medycznym przerwaniu ciąży z zastosowaniem mizoprostolu uznaje się za obowiązkowe, z uwagi na ryzyko wad płodu, które mogą się rozwinąć w przypadku niepowodzenia metody i trwania ciąży. Ważne jest, aby zarówno Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), jak i Ulotka dla pacjenta zawierały odpowiednie ostrzeżenia dotyczące konieczności takich wizyt kontrolnych.

Ustalono, że narażenie na mizoprostol w czasie ciąży może spowodować szereg wad płodu. W punkcie 4.6 aktualnej ChPL wymieniono jedynie zespół Möbiusa (porażenie nerwów czaszkowych) oraz zespół pasm owodniowych (różne wady kończyn). W międzyczasie Auffret i in. (2016) opublikowali największe prospektywne badanie kohortowe dotyczące ryzyka wad u płodów narażonych na działanie mizoprostolu w pierwszym trymestrze ciąży. Spośród 183 ciąż narażonych na mizoprostol, stwierdzono cztery główne wady związane z ośrodkowym układem nerwowym (wodogłowie, przepuklina mózgowa, hipoplazja mózdzku i zespół przerwania szypuły przysadki). O przypadkach wad dotyczących ośrodkowego układu nerwowego po narażeniu na mizoprostol informowano także w przeszłości w badaniach Vauzelle i in., 2013, Barbero i in., 2011, Dal Pizzol i in., 2008 oraz Orioli i in., 2000. Na podstawie tej wiedzy należy zaktualizować wykaz wad opisanych w punkcie 4.6 ChPL.

W odniesieniu do częstości występowania wad, badanie opublikowane przez Auffret i in., 2016, potwierdza wyniki wcześniejszych prospektywnych badań epidemiologicznych, o tym samym rzędzie wielkości odsetka wad (5,5% u Auffret i in., 2016; 4% u Vauzelle i in., 2013; 6,5% u Barbero i in., 2011; 4,2% u Dal Pizzol i in., 2008). Metaanaliza połączonych badań ujawniła, że iloraz szans (OR) wystąpienia wad u płodu wynosi 2,7 (przedział ufności 95%: 1,54-4,74).

Termin „wady płodu” uznaje się za bardziej odpowiedni niż „wady wrodzone”. „Wady płodu” obejmują rozpoznanie zarówno w łonie matki, jak i po urodzeniu, natomiast „wady wrodzone” dotyczą wyłącznie rozpoznania po urodzeniu.

Ponadto jedno państwo członkowskie zaproponowało dodanie objawów „hipomimia, trudności ze ssaniem i połykaniem oraz ruchy gałek ocznych”, które opisywano u noworodków w związku z zespołem Möbiusa. Komitet PRAC uważa, że są to informacje istotne dla personelu medycznego i pacjentów i popiera propozycję MAH dotyczącą umieszczenia tych informacji w punkcie 4.6 ChPL.

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 (we wskazaniu ginekologicznym – przerwanie ciąży) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) mizoprostol (we wskazaniu ginekologicznym – przerwanie ciąży) 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 (we wskazaniu ginekologicznym – przerwanie ciąży) 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 państwa członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób uwzględnili 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 4.4

Narażenie płodu na działanie mizoprostolu lub mifepristonu powoduje zwiększenie ryzyka zespołu Möbiusa i (lub) zespołu pasm owodniowych, **i (lub) nieprawidłowości w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.6)**. Należy rozważyć drugi zabieg przerwania ciąży. W przypadku kontynuacji ciąży konieczne jest uważne monitorowanie za pomocą USG w specjalistycznych ośrodkach.

- Punkt 4.6

**Niepowodzenie przerwania ciąży (kontynuacja ciąży)** Zastosowanie w ciąży wiąże się z **3-krotnym zwiększeniem ryzyka** wad wrodzonych (rozwojowych) występujących podczas trwania ciąży po narażeniu na mifepriston i mizoprostol lub sam mizoprostol, **w porównaniu z grupą kontrolną (około 2%)**. **W szczególności** narażenie na mizoprostol w okresie przedurodzeniowym było związane z wystąpieniem zespołu Möbiusa (wrodzony paraliż mięśni twarzy **prowadzący do hipomimii, trudności ze ssaniem i połykaniem oraz ruchy gałek ocznych**, z wadami kończyn lub bez) oraz z zespołem pasm owodniowych [deformacje (amputacje) kończyn, między innymi stopa zdeformowana, wrodzony brak rąk (ang. acheiria), oligodaktylia, rozszczep podniebienia] **i z nieprawidłowościami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (nieprawidłowości w obrębie mózgu i czaszki, takie jak bezmózgowie, wodogłowie, hipoplazja mózdzku, wady cewy nerwowej)**.

Kobietom rozważającym medyczne przerwanie ciąży należy udzielić dokładnej porady dotyczącej ryzyka dla płodu w przypadku niepowodzenia aborcji, gdy nie jest zalecany drugi zabieg przerwania ciąży.

(...)

Jeżeli pacjentka chce kontynuować ciążę, konieczne jest uważne monitorowanie ciąży za pomocą USG w specjalistycznym ośrodku, ze zwróceniem szczególnej uwagi na kończyny **i głowę**.

- Punkt 4.8

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

#### Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku X

Ostrzeżenia i środki ostrożności

**Z uwagi na ryzyko niepowodzenia metody i wady wrodzone obserwowane w czasie trwających ciąż, personel medyczny powinien poinformować pacjentkę o ryzyku działania teratogennego i zapewnić umówienie wizyty kontrolnej w celu sprawdzenia, czy doszło do całkowitego usunięcia płodu (patrz punkt Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność)**.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Niepowodzenie przerwania ciąży (kontynuacja ciąży) po przyjęciu leku X zawierającego mizoprostol po pierwszym leku (mifepriston) miało związek z **trzykrotnym zwiększeniem ryzyka** wad wrodzonych, **zwłaszcza paraliżu mięśni twarzy oraz wad rozwojowych głowy i kończyn**.

(...)

Jeżeli pacjentka zdecyduje się kontynuować ciążę, konieczne jest uważne monitorowanie płodu i wielokrotne wykonywanie badania USG w specjalistycznej klinice, ze zwróceniem szczególnej uwagi na kończyny **i głowę**.

- Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Inne działania niepożądane:

**Częste (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób):**

**Wady wrodzone (wady płodu)**

### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

## **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	Posiedzenie CMDh w styczniu 2018 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	10 marca 2018 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	9 maja 2018 r.