

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη μισοπροστόλη (γαστρεντερική ένδειξη), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής: Η τερατογένεση είναι ένας σημαντικός κίνδυνος που σχετίζεται με τη χρήση του Cytotec εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων. Επειδή η χρήση του Cytotec εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων είναι εξαιρετικά διαδεδομένη, η ύπαρξη κατάλληλων προειδοποιήσεων στην ΠΧΠ είναι σημαντική για να είναι δυνατή η λήψη αποφάσεων κατόπιν ενημέρωσης από τους επαγγελματίες υγείας, όχι μόνο για την αποφυγή της έκθεσης κατά τη διάρκεια της κύησης, αλλά επίσης και σε περιπτώσεις κατά τις οποίες έχει συμβεί έκθεση στη μισοπροστόλη κατά τη διάρκεια της κύησης. Συνεπώς, ως προσπάθεια ελαχιστοποίησης του κινδύνου και σε συμφωνία με την έκβαση της προηγούμενης οριστικοποιημένης διαδικασίας (PSUSA/00010354/201705) για προϊόντα που περιέχουν μισοπροστόλη και ενδείκνυνται για τον τερματισμό της κύησης, συνιστάται η αναθεώρηση της ΠΧΠ για την προσθήκη πληροφοριών σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης που σχετίζεται με τη χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης, σύμφωνα με τις υφιστάμενες γνώσεις. Ο βασικός λόγος για την επικαιροποίηση είναι η επιστημονική δημοσίευση των Auffret et al. 2016, η οποία υποστήριξε την επίδραση της έκθεσης στη μισοπροστόλη κατά τη διάρκεια των πρώιμων σταδίων των κυήσεων σε εγκεφαλικές ανωμαλίες των εμβρύων και η οποία επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα παλαιότερων προοπτικών επιδημιολογικών μελετών, διαπιστώνοντας ποσοστό εμβρυϊκών δυσπλασιών της ίδιας τάξης μεγέθους. Έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις ρήξης της μήτρας κατά τη διάρκεια αυτής της PSUSA, που όλες συνέβησαν με τη χρήση εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων. Συνεπώς, η PRAC συνιστά την επικαιροποίηση της συχνότητας της ανεπιθύμητης ενέργειας στο φάρμακο (ADR) από «μη γνωστή» σε «σπάνια» και επίσης την προσθήκη μια περιγραφής της ADR.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη μισοπροστόλη (γαστρεντερική ένδειξη), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) μισοπροστόλη (γαστρεντερική ένδειξη) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μισοπροστόλη (γαστρεντερική ένδειξη) και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.3

Θα πρέπει να προστεθεί μια αντένδειξη ως εξής:

Η μισοπροστόλη αντενδείκνυται:

- Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παραγράφους 4.4, 4.6 και 4.8)

- Σε γυναίκες οι οποίες είναι έγκυες ή στις οποίες η εγκυμοσύνη δεν έχει αποκλειστεί ή οι οποίες σχεδιάζουν να αποκτήσουν παιδί, καθώς η μισοπροστόλη αυξάνει τον τόνο και τις συσπάσεις της μήτρας στην κύηση, κάτι που μπορεί να προκαλέσει μερική ή πλήρη αποβολή των προϊόντων της σύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.6 και 4.8). Η χρήση στην κύηση έχει συσχετιστεί με γενετικές ανωμαλίες.

- Παράγραφος 4.6

Θα πρέπει να αναθεωρηθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης πριν από τη θεραπεία με Cytotec. Δεν πρέπει να ξεκινά η θεραπεία μέχρι να αποκλειστεί η κύηση, ενώ οι γυναίκες θα πρέπει να λαμβάνουν πλήρη ενημέρωση σχετικά με τη σημασία της επαρκούς αντισύλληψης ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία. Εάν πιθανολογείται κύηση, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Κύηση

Η μισοπροστόλη αντενδείκνυται σε γυναίκες οι οποίες είναι έγκυες, επειδή επάγει συσπάσεις της μήτρας και συσχετίζεται με αποβολή, πρόωρο τοκετό, εμβρυϊκό θάνατο και γενετικές ανωμαλίες **εμβρυϊκές δυσπλασίες**. Η έκθεση στη μισοπροστόλη στο πρώτο τρίμηνο της κύησης σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο δύο γενετικών ανωμαλιών: της ακολουθίας Möbius (δηλαδή παραλύσεις των κρανιακών συζυγιών VI και VII) και των εγκάρσιων ελλειμμάτων των τελικών άκρων.

Αναφέρθηκε αυξημένος κίνδυνος δυσπλασιών κατά περίπου 3 φορές σε κύσεις που εκτέθηκαν σε μισοπροστόλη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, σε σύγκριση με επίπτωση 2% στην ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα, η προγενετική έκθεση στη μισοπροστόλη έχει συσχετιστεί με σύνδρομο Moebius (συγγενής παράλυση του προσωπικού νεύρου που οδηγεί σε υπομιμία, προβλήματα με τη μύζηση και την κατάποση, καθώς και οφθαλμικές κινήσεις, με ή χωρίς ανωμαλίες των άκρων), σύνδρομο αμνιακής ταινίας (παραμορφώσεις/ακρωτηριασμοί άκρων, ειδικά στρεβλοποδία, χειρίδια, ολιγοδακτυλία, υπερωϊοσχιστία και άλλα) και ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ανωμαλίες του εγκεφάλου και του κρανίου, όπως ανεγκεφαλία, υδροκεφαλία, υποπλασία της παρεγκεφαλίδας και ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα). Έχουν παρατηρηθεί άλλες ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένης της αρθρογρύπωσης.

Συνεπώς:

- Οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης.

- Σε περίπτωση που η ασθενής επιθυμεί να συνεχίσει την κύησή της μετά την έκθεση στη μισοπροστόλη in utero, πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της κύησης με υπερήχους, με ιδιαίτερη προσοχή στα άκρα και στην κεφαλή.

(...)

- Παράγραφος 4.8

Η συχνότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας των γενετικών ανωμαλιών θα πρέπει να αλλάξει σε Συχνή και ο προτιμώμενος όρος (PT) θα πρέπει να αλλάξει σε «Εμβρυϊκή δυσπλασία».

Η συχνότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας της ρήξης της μήτρας θα πρέπει να αλλάξει σε Σπάνια. Επιπλέον, θα πρέπει να προστεθεί μια παραπομπή (**) μαζί με μια περιγραφή κάτω από τον Πίνακα:

****Όχι συχνά, έχει αναφερθεί ρήξη της μήτρας μετά την πρόσληψη προσταγλανδίνης κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή του τρίτου τριμήνου της κύησης. Οι ρήξεις της μήτρας παρουσιάστηκαν ιδιαίτερα σε πολύτοκες γυναίκες ή σε γυναίκες με ουλή από καισαρική τομή.**

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Cytotec

Μην πάρετε το Cytotec:

- σε περίπτωση που είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης για την αποτροπή κύησης (βλ. παράγραφο «Κύηση» για περισσότερες πληροφορίες).

- σε περίπτωση που είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί ή δεν έχετε αρνητικό τεστ κύησης, επειδή μπορεί να προκαλέσει αποβολή (βλ. παράγραφο «Κύηση» για περισσότερες πληροφορίες).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις:

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Cytotec,

- σε περίπτωση που είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί (βλ. υποπαράγραφο «Κύηση» παρακάτω). Λόγω του κινδύνου για το έμβρυο, η θεραπεία σας με X πρέπει να διακόπτεται αμέσως.
- σε περίπτωση που είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. υποπαράγραφο «Κύηση» παρακάτω). Λόγω του κινδύνου για το έμβρυο, είναι σημαντική η χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης ενώ παίρνετε το X.

-

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Κύηση:

Μην πάρετε το Cytotec εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τους κινδύνους εάν μείνετε έγκυος, καθώς το Cytotec μπορεί να προκαλέσει αποβολή, πρόωρο τοκετό ή γενετικές ανωμαλίες. Οι κύησεις στις οποίες υπάρχει έκθεση στη μισοπροστόλη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών κατά περίπου 3 φορές, συγκεκριμένα παράλυσης προσώπου, ανωμαλιών των άκρων, εγκεφαλικών και κρανιακών ανωμαλιών. Εάν εκτεθείτε στο Cytotec κατά τη διάρκεια της κύησης, ενημερώστε τον γιατρό σας. Εάν αποφασίσετε να συνεχίσετε την κύηση, πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική προγενετική παρακολούθηση και επαναλαμβανόμενες εξετάσεις με υπερήχους, με ιδιαίτερη προσοχή στα άκρα και την κεφαλή.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές:

Γενετικές ανωμαλίες (εμβρυϊκές δυσπλασίες). Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, διακόψτε αμέσως τη λήψη του Cytotec και αναζητήστε ιατρική συμβουλή.

Σπάνιες:

Σκίσιμο της μήτρας (ρήξη της μήτρας) μετά τη χορήγηση προσταγλανδινών στο δεύτερο ή το τρίτο τρίμηνο της κύησης, κυρίως σε γυναίκες με προηγούμενους τοκετούς ή με ουλή από καισαρική τομή. Αναζητήστε επείγουσα ιατρική φροντίδα.

Μη γνωστές:

Γενετικές ανωμαλίες

Σκίσιμο των ιστών της μήτρας

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Φεβρουάριο 2018
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	07 Απριλίου 2018
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	06 Ιουνίου 2018