

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet gastrointestinaalsel näidustusel kasutatava misoprostooli perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Teratogeensus on Cytoteci registreeritust erineval näidustustel kasutamisega seotud oluline risk. Kuna Cytoteci kasutamine registreeritust erineval näidustusel on laialdaselt levinud, on tähtis, et ravimi omaduste kokkuvõtte sisaldaks asjakohaseid hoiatusi, mis võimaldaksid tervishoiutöötajatel langetada teadlikke otsuseid mitte üksnes rasedusaegse kokkupuute vältimiseks misoprostooliga, vaid ka rasedusaegse kokkupuute korral. Seetõttu on soovitatav nii riski vähendamise eesmärgil kui kooskõlas juba lõpuleviidud menetluse (PSUSA/00010354/201705, mis hõlmas raseduse katkestamiseks näidustatud misoprostooli sisaldavaid ravimeid) tulemustega muuta ravimi omaduste kokkuvõtet ning lisada sinna olemasolevate andmetega kooskõlas olev teave rasedusaegse kasutamisega kaasneva teratogeensusohu kohta. Ravimiinfo muutmise esmane alus on Auffret jt 2016. aasta teadusartikkel, mis andis kinnitust raseduse algusaegse misoprostooliga kokkupuute mõjust loote tserebraalsetele anomaaliatele ja kinnitas eelnevate epidemioloogiliste prospektiivsete uuringute tulemusi, osutades loote väärarengute sama suurusjärguga esinemissagedusele. Käesoleva PSUSA käigus on teatatud mitmest emakarebendi juhust, mis kõik tekkisid misoprostooli kasutamisel registreeritust erineval näidustustel. Seega soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee määrata selle kõrvaltoime esinemissageduseks „teadmata” asemel „harv” ning lisada ka vastava kõrvaltoime kirjelduse.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Gastrointestinaalsel näidustusel kasutatava misoprostooli kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et gastrointestinaalsel näidustusel kasutatavat misoprostooli sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele gastrointestinaalsel näidustusel kasutatavat misoprostooli sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.3

Vastunäidustus tuleb lisada järgmiselt.

Misoprostool on vastunäidustatud alljärgnevatel juhtudel.

- Fertiilses eas naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 4.8)

- Rasedatel ning naistel, kelle puhul ei saa rasedust välistada või kes kavatsevad rasestuda, sest misoprostool suurendab raseduse korral emaka toonust ja kontraktsioone, mis võib põhjustada embrüode osalise või täieliku väljutamise (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 4.8). Rasedusaegset kasutamist on seostatud sünnidefektidega.

- Lõik 4.6

Hoiatust tuleb muuta järgmiselt.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised tuleb enne Cytotec-ravi teavitada teratogeensuse riskist. Ravi ei tohi alustada enne, kui rasedus on välistatud, ja naistele tuleb põhjalikult selgitada, kui oluline on efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine ravi ajal. Raseduse kahtluse korral tuleb ravi viivitamatult katkestada (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Rasedus

Misoprostool on rasedatele vastunäidustatud, sest see kutsub esile emaka kontraktsioone ning seda seostatakse aborti, enneaegse sünnituse, loote hukkumise ja sünnidefektidega loote väärarengutega. Esimese trimestri aegset kokkupuudet misoprostooliga on seostatud kahe järgmise sünnidefekti märkimisväärselt suurema riskiga: Möbiuse sündroom (st VI ja VII kraniaalnärvi paralüüs) ja terminaalised transversaalsed jäsemedefektid. Esimesel trimestril misoprostooliga kokku puutunud rasedatel teatati ligikaudu kolm korda suuremast väärarengute riskist kui kontrollrühmas, kus esinemissagedus oli 2%. Eelkõige on sünnieelset kokkupuudet misoprostooliga seostatud Möbiuse sündroomiga (kaasasündinud näohalvatus, mis põhjustab hüpomiimiat, imemis- ja neelamisraskusi ning probleeme silmade liigutamisel, jäsemedefektidega või ilma), lootekestade pitsumise sündroomiga (jäsemete deformatsioonid/amputatsioonid, eeskätt kompjalgsus, ühe või mõlema käe kaasasündinud puudumine, oligodaktüülia, suulaelõhe) ning kesknärvisüsteemi anomaaliatega (tserebraalsed ja kraniaalsed anomaaliad, näiteks anentsefaalia, hüdrosefaalia, tserebellaarne hüpoplaasia, neuraltoru defektid). Täheldatud on ka teisi defekte, näiteks krampkõnksust.

Seetõttu:

- tuleb naised teavitada teratogeensuse riskist;
- kui patsient soovib jätkata rasedust pärast misoprostooli manustamist, on vajalik raseduse hoolikas jälgimine ultraheliuuringutega, pöörates erilist tähelepanu jäsemetele ja peale.
(...)

- Lõik 4.8

Kõrvaltoimena avalduvate sünnidefektide esinemissageduseks tuleb määrata „sage” ja eelitermin tuleb asendada terminiga „loote väärareng”.

Kõrvaltoimena avalduva emakarebendi esinemissageduseks tuleb määrata „harv”. Samuti tuleb lisada viide (**) koos tabelile järgneva kirjeldusega.

****Pärast prostaglandiini manustamist raseduse teisel või kolmandal trimestril on aeg-ajalt teatatud emakarebendist. Elukõige on emakarebendeid esinenud korduvsünnitanud või keisrilõike armiga naistel.**

Pakendi infoleht

2. Mida on vaja teada enne Cytoteci võtmist

Ärge võtke Cytoteci, kui:

• **olete fertiilses eas naine ja ei kasuta rasestumise vältimiseks efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid** (lisateabega tutvumiseks vt lõik „Rasedus”);

• olete rase või püüate rasestuda **või kui rasedustesti tulemus ei ole negatiivne**, sest ravim võib põhjustada raseduse katkemist (lisateabega tutvumiseks vt lõik „Rasedus”).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud:

Enne Cytoteci võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui

- **olete rase või kavatsete rasestuda (vt alljärgnev alalõik „Rasedus”), sest X’il on kahjulik toime loote arengule. Ravi X’ga tuleb viivitamatult katkestada;**
- **olete fertiilses eas naine (vt alljärgnev alalõik „Rasedus”), sest X’il on kahjulik toime loote arengule. X’i võtmise ajal on oluline efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine.**

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate, kahtlustate rasedust või kavatsete rasestuda, peate enne ravi alustamist pidama nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus:

Kui olete rase või kavatsete rasestuda, ärge võtke Cytoteci. Kui peaksite rasestuma, teavitab arst teid riskidest, sest Cytotec võib põhjustada raseduse katkemist, enneaegset sünnitust või sünnidefekte. Esimesel trimestril misoprostooliga kokku puutunud naiste rasedusi on seostatud ligikaudu kolm korda suurema sünnidefektide, eelkõige näohalvatuse, jäsemedefektide ning tserebraalsete ja kraniaalsete anomaaliade riskiga. Kui puutute raseduse ajal kokku Cytoteciga, pidage nõu oma arstiga. Kui otsustate rasedust edasi kanda, on vajalikud hoolikas sünnieelne jälgimine ja korduvad ultraheliuuringud, kus pööratakse erilist tähelepanu jäsemetele ning peale.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Rasked kõrvaltoimed:

Sage:

Sünnidefektid (loote väärarengud). Kui jääte ravi ajal rasedaks, lõpetage viivitamatult Cytoteci võtmine ja pöörduge arsti poole.

Harv:

Pärast prostaglandiinide manustamist raseduse teisel või kolmandal trimestril on esinenud üsa rebenemise (emakarebendi) juhte, eelkõige varem sünnitanud või keisrilõike armiga naistel. Otsige viivitamatult arstiabi.

Teadmata:

~~Sünnidefektid~~

~~Üsasiseste kudede rebenemine~~

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek veebruaris 2018
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	7. aprill 2018
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	6. juuni 2018