

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet misoprostooli (günekoloogiline näidustus - raseduse katkestamine) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kohustuslik on jälgida naist ja kutsuda ta järelkontrolli pärast medikamentooset raseduse katkestamist misoprostooliga, sest raseduse katkestamise ebaõnnestumise ja raseduse püsijäämise korral esineb risk loote väärarengute tekkeks. Seega on tähtis, et nii ravimi omaduste kokkuvõtte (SPC) kui ka pakendi infoleht (PIL) sisaldaksid piisavalt tõhusaid hoiatusi selle kohta, kui vajalikud need järelkontrolli visiidid on.

On tõestatud, et rasedusaegne kokkupuude misoprostooliga võib põhjustada loote väärarenguid. Praegu on ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.6 mainitud vaid Möbiuse sündroomi (näo paralüüs) ja amnionkonstriksiooni (mitmesugused jäsemete väärarengud). Kõnealuse ohutusaruande perioodil avaldasid Auffret *et al.* (2016) seni suurima prospektiivse kohortuuringu väärarengu riskidest loodetel, kes olid raseduse esimesel trimestril kokku puutunud misoprostooliga. Kokku 183-st rasedusest, mille kestel kasutati misoprostooli, tuvastati neli kesknärvisüsteemiga seotud suurt väärarengut (hüdrotsefaalia, entsefalotseele, tserebellaarne hüpoplaasia ja PSIS (*pituitary stem interruption syndrome*, ajuripatsi varre puudulikkuse sündroom)). Kesknärvisüsteemi väärarengute juhtudest pärast misoprostooliga kokkupuutumist on teatatud ka varasemates uuringutes: Vauzelle *et al.* (2013), Barbero *et al.* (2011), Dal Pizzol *et al.* (2008) ja Orioli *et al.* (2000). Ravimi omaduste lõigus 4.6 tuleb muuta väärarengute tüüpide kirjeldust, nii et see vastaks sellele teabele.

Auffret *et al.* uuringus (2016) leidis kinnitust väärarengute esinemissagedus, mis oli kooskõlas varasemate prospektiivsete epidemioloogiliste uuringute tulemustega: väärarengute esinemissagedus jäi samasse suurusjärku (Auffret *et al.* 2016: 5,5%; Vauzelle *et al.* 2013: 4%; Barbero *et al.* 2011: 6,5%; Dal Pizzol *et al.* 2008: 4,2%). Nende uuringute metanalüüsis leiti, et loote väärarengute šansside suhe (OR, *odds ratio*) oli 2,7 (95% usaldusintervall: 1,54...4,74).

Terminid „loote väärarengud“ peetakse sobivamaks kui terminid „sünnidefektid“. „Loote väärarengud“ katab nii *in utero* kui ka sünnijärgselt pandud diagnoose, samas kui „sünnidefektide“ alla kuuluvad üksnes sündimise järgselt saadud diagnoosid.

Lisaks esitas üks liikmesriik ettepaneku lisada kirjeldus „hüpomiimia, imemis- ja neelamisraskused ning silmade liikumishäired“, mis on Möbiuse sündroomi tagajärjel vastsündinutel tekkivate nähtude kirjeldus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leiab, et see teave on tervishoiutöötajatele ja patsientidele oluline ning kiidab heaks müügiloa hoidja ettepaneku selle teabe lisamiseks ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.6.

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

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Misoprostooli (günekoloogiline näidustus - raseduse katkestamine) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et misoprostooli (günekoloogiline näidustus - raseduse katkestamine) 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 misoprostooli (günekoloogiline näidustus - raseduse katkestamine) 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 4.4

Loote kokkupuude misoproostooli või mifepristooniga suurendab Möbiuse sündroomi ja/või amnionkonstriksiooni ja/või kesknärvisüsteemi anomaaliate tekkeriski (vt lõik 4.6). Kaaluda tuleb teist raseduse katkestamise protseduuri. Raseduse jätkamise korral tuleb rasedust ultraheliuuringu abil hoolikalt jälgida spetsialiseerunud raviuasutustes.

- Lõik 4.6

Raseduse katkestamise ebaõnnestumise (raseduse jätkumine) tagajärjel sündinud vastsündinutel, kes raseduse kestel on puutunud kokku mifepristooni ja misoproostooliga või ainult misoproostooliga, on võrreldes kontrollgrupiga (ligikaudu 2%) 3 korda suurem risk sünnidefektide/väärarendite esinemiseks. Sünnieelset kokkupuudet misoproostooliga on seostatud eeskätt Möbiuse sündroomi (kaasasündinud näohalvatus, mis põhjustab hüpomiimiat, imemis- ja neelamisraskusi ning silmade liikumishäireid, esineda võivad ka jäsemete defektid), ja amnionkonstriksiooniga (muuhulgas jäsemete deformatsioonid/puudumine, käte puudumine, oligodaktüülia, suulaelõhe) ja kesknärvisüsteemi anomaaliatega (peaaju ja kolju anomaaliad nagu anentsefaalia, hüdrosefaalia, tserebellaarne hüpoplaasia, neuraaltoru defektid).

Naisi, kes kaaluvad raseduse medikamentooset katkestamist, tuleb täpselt teavitada ohust lootele, kui abort ebaõnnestub ja kui teist raseduse katkestamise protseduuri ei soovita.

(...)

Kui patsient soovib rasedust säilitada, tuleb spetsialiseeritud raviuasutuses teha hoolikas loote ultraheliuuring, milles pööratakse erilist tähelepanu jäsemetele ja peale.

- Lõik 4.8

Muuta tuleb kõrvaltoime "sünnidefektid" esinemissagedust: sage ning eelisterminid: "loote väärarengud".

Pakendi infoleht

- Lõik 2. 2. Mida on vaja teada enne X'i võtmist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kuna esineb selle meetodi kasutamisel esineb risk raseduse katkemise ebaõnnestumiseks ning kuna raseduse jätkumisel peale misoproostooli kasutamist on esinenud sünnidefekte, siis peavad tervishoiutöötajad kindlasti teavitama patsienti teratogeensuse (lootekahjustuse) ohust ning leppima patsiendiga kokku uue visiidi, mille käigus kontrollitakse, kas emakas on täielikult tühjenenud (vt lõik „Rasedus, imetamine ja viljakus“).

Rasedus, imetamine ja viljakus

Raseduse katkestamise ebaõnnestumist (jätkuv rasedus) pärast X võtmist esimese ravimi (mifepristoon) järel on seostatud 3-korda suurem sünnidefektide riskiga - eeskätt näo paralüüs, pea ja jäsemete väärarengud.

(...)

Kui te soovite rasedust säilitada, tuleb spetsialiseeritud kliinikus teha hoolikas korduv sünnieelne ultraheliuuring, milles pööratakse erilist tähelepanu loote jäsemetele ja peale.

- Lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Muud kõrvaltoimed:

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

Sünnidefektid (loote väärarengud)

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 jaanuaris 2018
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	10. märts 2018
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	9. mai 2018