

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za mizoprostol (ginekološka indikacija – prekid trudnoće), znanstveni zaključci su sljedeći:

Kontrolni pregledi nakon medicinskog prekida trudnoće mizoprostolom smatraju se obaveznima zbog rizika od fetalnih malformacija u slučaju neuspješnog postupka i nastavka trudnoće. Važno je da i sažetak opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku sadrže dostatna upozorenja o potrebi za takvim kontrolnim pregledima.

Ustanovljeno je da izloženost mizoprostolu tijekom trudnoće može uzrokovati cijeli niz fetalnih malformacija. U dijelu 4.6 važećeg sažetka opisa svojstava lijeka, navedeni su samo Moebiusov sindrom (facijalna paraliza) i sindrom amnionskih traka (razni defekti udova). Tijekom tog intervala, Auffret i sur. su 2016. godine objavili najveće prospektivno kohortno ispitivanje o riziku malformacija u fetusa izloženih mizoprostolu tijekom prvog tromjesečja trudnoće. U 183 trudnoće izložene mizoprostolu, identificirane su četiri glavne malformacije koje su bile povezane sa središnjim živčanim sustavom (hidrocefalus, encefalokela, cerebelarna hipoplazija i sindrom prekida hipofizne peteljke). Slučajevi malformacija središnjeg živčanog sustava nakon izloženosti mizoprostolu već su bili ranije prijavljeni u ispitivanjima koja su proveli Vauzelle i sur. 2013. godine, Barbero i sur. 2011. godine, Dal Pizzol i sur. 2008. godine i Orioli i sur. 2000. godine. Obrazac malformacija opisanih u dijelu 4.6 sažetka opisa svojstava lijeka potrebno je ažurirati u skladu s ovim saznanjima.

U pogledu učestalosti malformacija, ispitivanje koje su objavili Auffret i sur. 2016. godine potvrđuje rezultate prethodnih prospektivnih epidemioloških ispitivanja, sa stopom malformacija istog reda veličine (5,5% u Auffret i sur. 2016. godine; 4% u Vauzelle i sur. 2013. godine; 6,5% u Barbero i sur. 2011. godine; 4,2% u Dal Pizzol i sur. 2008. godine). Meta-analiza objedinjenih ispitivanja pokazala je omjer izgleda (engl. *odds ratio*, OR) fetalnih malformacija od 2,7 (95%-tni interval pouzdanosti: 1,54-4,74).

Pojam „fetalne malformacije” smatra se primjerenijim od „urođenih mana”. „Fetalna malformacija” pokriva i dijagnozu *in utero* i dijagnozu *post partum*, dok „urođene mane” samo postpartalnu dijagnozu.

Štoviše, jedna od država članica je predložila da se doda „hipomimija, poteškoće sa sisanjem i gutanjem i pokretima očiju”, što su posljedice opisane u novorođenčeta s Moebiusovim sindromom. PRAC smatra da je ovo važna informacija za zdravstvene radnike i bolesnike te podržava prijedlog nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet da uključi ovu informaciju u dio 4.6 sažetka opisa svojstava lijeka.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za mizoprostol (ginekološka indikacija – prekid trudnoće), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) mizoprostol (ginekološka indikacija – prekid trudnoće) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene procjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže mizoprostol (ginekološka indikacija – prekid trudnoće) trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Izloženost fetusa mizoprostolu ili mifepristonu povećava rizik od razvoja Moebiusovog sindroma i/ili sindroma amnionskih traka i/ili anomalija središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.6). Potrebno je razmotriti neki drugi postupak prekida trudnoće. U slučaju nastavka trudnoće, mora se provoditi strogi nadzor ultrazvukom u specijaliziranom centru.

- Dio 4.6

Neuspjeli prekid trudnoće (nastavak trudnoće) Primjena u trudnoći povezana je s **trostruko povećanim rizikom od** urođenih mana/malformacija kod nastavka trudnoće izložene mifepristonu i mizoprostolu ili samo mizoprostolu, **u usporedbi s kontrolnom skupinom (približno 2 %)**. Prenatalna izloženost mizoprostolu **naročito je** povezana s Moebiusovim sindromom (kongenitalna facijalna paraliza **koja dovodi do hipomimije, poteškoća sa sisanjem i gutanjem i pokretima očiju**, s defektima udova ili bez njih) i sindromom amnionskih traka (deformacije/amputacije udova, osobito uvrnuto stopalo, aheirija, oligodaktilija i rascjep nepca, između ostaloga), **te anomalijama središnjeg živčanog sustava (cerebralne i kranijalne anomalije poput anencefalije, hidrocefalije, cerebelarne hipoplazije, defekata neuralne cijevi)**.

Ženama koje razmišljaju o medicinskom prekidu trudnoće treba precizno objasniti rizike za fetus ako pobačaj ne uspije, a drugi postupak prekida trudnoće nije poželjan.

(...)

Ako bolesnica želi nastaviti trudnoću, potrebno je provoditi pažljivo praćenje trudnoće pod kontrolom ultrazvuka, uz osobitu pozornost na udove **i glavu**, u specijaliziranom centru.

- Dio 4.8

Učestalost nuspojava u vidu urođenih mana treba promijeniti u **Često**, a preporučeni pojam treba promijeniti u „**fetalne malformacije**”.

Uputa o lijeku

- Dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati X

Upozorenja i mjere opreza

Zbog rizika od neuspjeha ove metode i urođenih mana opaženih kod nastavka trudnoće nakon ovog postupka, zdravstveni radnici moraju osigurati da bolesnice budu obaviještene o rizicima teratogenosti te se mora dogovoriti kontrolni pregled kako bi se provjerilo je li plod u potpunosti izbačen (vidjeti dio Trudnoća, dojenje i plodnost).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Neuspješan prekid trudnoće (nastavak trudnoće) nakon uzimanja X poslije prvog lijeka (mifepristona) povezan je s **trostruko povećanim rizikom od** urođenih mana, **osobito paralize lica i malformacija glave i udova.**

(...)

Ako odlučite nastaviti trudnoću, pažljivo prenatalno praćenje i redoviti pregledi ultrazvukom, s osobitom pozornošću na udove **i glavu.** moraju se provoditi u specijaliziranoj klinici.

- Dio 4. Moguće nuspojave

Druge nuspojave:

Često (mogu se pojaviti u najviše 1 na 10 osoba):

Urođene mane (fetalne malformacije)

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u siječnju 2018.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	10. ožujka 2018.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	9. svibnja 2018.