

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a mizoprosztolra (emésztőrendszeri indikációban) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A teratogenitás a Cytotec indikációs körön kívüli alkalmazásával kapcsolatos fontos kockázat. Mivel a Cytotec-et igen gyakran alkalmazzák indikációs körön kívül, fontos megfelelő figyelmeztetéseket elhelyezni az alkalmazási előírásban, amelyek révén az egészségügyi szakemberek tájékozott döntéseket hozhatnak nem csupán a terhesség alatti expozíció elkerülése érdekében, hanem azokban az esetekben is, amelyekben terhesség során mizoprosztol-expozícióra került sor. Ennek következtében kockázatminimalizációs intézkedésként, valamint a terhesség befejezésére javallott mizoprosztol-tartalmú készítményekre vonatkozó, korábban véglegesített eljárás (PSUSA/00010354/201705) kimenetelével összhangban ajánlott az alkalmazási előírás módosítása: a teratogenitással kapcsolatos információkkal való kiegészítése a terhesség alatti alkalmazás során, a jelenlegi ismereteknek megfelelően. A frissítés elsődlegesen Auffret és mtsai 2016-os tudományos közleményén alapul, amely alátámasztotta a terhesség korai szakaszában bekövetkezett mizoprosztol-expozíció magzati agyi elváltozásokra gyakorolt hatását, és amely megerősítette a korábbi prospektív epidemiológiai vizsgálatok eredményeit azzal, hogy azonos nagyságrendűnek írta le a magzati fejlődési rendellenességek előfordulási arányát. Ezen PSUSA során számos esetben jelentettek méhruptúrát, amelyek mindegyike indikációs körön kívüli alkalmazás mellett következett be. Ennek következtében a PRAC ennek a nemkívánatos hatásnak a gyakoriságát nem ismertről ritkára módosítja, valamint a kísérőiratok kiegészítését javasolja a nemkívánatos hatás ismertetésével.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A mizoprosztolra (emésztőrendszeri indikációban) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a mizoprosztol hatóanyagot (emésztőrendszeri indikációban) tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, mizoprosztolt (emésztőrendszeri indikációban) tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.3 pont

A következők szerinti ellenjavallatot kell hozzáadni:

A mizoprosztol ellenjavallt:

- Olyan fogamzóképes életkorú nők esetében, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást (lásd 4.4, 4.6 és 4.8 pont)

- Terhes nőknél vagy olyan nőknél, akiknél nem zárták ki a terhességet, vagy akik terhességet terveznek, ugyanis a mizoprosztol fokozza a méh tónusát és összehúzódásait terhesség során, ez pedig a méhtartalom részleges vagy teljes kiürüléséhez vezethet (lásd 4.4, 4.6 és 4.8 pont). A terhesség közbeni alkalmazást születési rendellenességekkel hozták összefüggésbe.

- 4.6 pont

A következők szerint frissíteni kell a figyelmeztetést:

Fogamzóképes életkorú nők

A Cytotec-kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes életkorú nőket tájékoztatni kell a teratogenitás kockázatáról. Mindaddig tilos megkezdeni a kezelést, amíg nem zárták ki a terhességet, a nőknek pedig teljes körű tájékoztatást kell adni a kezelés ideje alatti megfelelő fogamzásgátlás jelentőségéről. Terhesség gyanúja esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Terhesség

A mizoprosztol ellenjavallt terhes nőknél, ugyanis méhösszehúzódásokat indukál és összefüggésben áll a vetéléssel, a koraszüléssel, a magzati halálózással és a születési rendellenességekkel **magzati fejlődési rendellenességekkel**. Az első trimeszter során bekövetkező mizoprosztol-expozíció kétféle születési rendellenesség kockázatának szignifikáns emelkedésével függ össze: Möbius-szindróma (vagyis a VI. és a VII. agyideg bénulása) és haránthiányos (terminalis transvers) végtaghiányok. A fejlődési rendellenességek kockázatának hozzávetőlegesen 3-szoros növekedéséről számoltak be az első trimeszter során mizoprosztolnak kitett terhességekben, a kontrollcsoportban mért 2%-os incidenciához viszonyítva. A prenatális mizoprosztol-expozíciót összefüggésbe hozták a Möbius-szindrómával (veleszületett arc-bénulás, amelynek hypomímia, szopási és nyelési nehézség, valamint szemmozgászavar lehet a következménye, végtagi defektusokkal vagy azok nélkül); az amnionszalag-szindrómával (végtagdeformációk/-amputációk, különösen dongaláb, kézhiány, oligodactylia, szájpadahasadék és egyebek), valamint központi idegrendszeri anomáliákkal (cerebrális és cranialis anomáliák, mint anencephalia, hydrocephalia, cerebellaris hypoplasia, a velőcső rendellenességei). Egyéb rendellenességeket, köztük arthrogryposist is megfigyeltek.

Következőképpen:

- A nőket tájékoztatni kell a teratogenitás kockázatáról.

- Amennyiben a beteg az in utero mizoprosztol-expozíciót követően is meg kívánja tartani a a magzatát, a terhesség gondos ultrahangos monitorozása szükséges, különös figyelemmel a végtagokra és a koponyára.

(...)

- 4.8 pont

A születési rendellenességek mellékhatás gyakoriságát Gyakorira kell módosítani, a terminológiát (preferált kifejezést) pedig meg kell változtatni, hogy az új kifejezés a „Magzati fejlődési rendellenességek” legyen.

Az méhrepedés (uterusruptura) mellékhatás gyakoriságát Ritkára kell módosítani. Továbbá be kell illeszteni egy hivatkozást (**) és magyarázatot a táblázat alá:

**** Nem gyakran méhrepedésről számoltak be a terhesség második vagy harmadik trimeszterében történő prosztaglandinbevétel után. A méhrepedés elsősorban a már többször szült nőknél vagy olyanoknál következik be, akik méhén császármetszés után heg keletkezett.**

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a Cytotec alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Cytotec-et:

• **ha Ön fogamzóképes életkorú nő, és nem használ hatékony fogamzásgátló módszert a terhesség elkerülése érdekében** (további információkért olvassa el a Terhesség c. részt).

• **ha Ön terhes vagy teherbe kíván esni, vagy ha terhességi teszt még nem erősítette meg, hogy nem terhes** – a készítmény ugyanis vetélést okozhat (további információkért olvassa el a Terhesség című részt).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Cytotec alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Ön:

- **terhes vagy terhességet tervez (lásd a Terhesség című részt). A magzatot fenyegető kockázat miatt a [termék neve]-kezelést azonnal abba kell hagyni.**
- **fogamzóképes életkorú nő (lásd a Terhesség című részt). A magzatot fenyegető kockázat miatt a [termék neve] alkalmazása közben alkalmazzon hatékony fogamzásgátlást.**

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség:

Ne alkalmazza a Cytotec-et, amennyiben terhes, vagy ha terhességet tervez. Ha mégis teherbe esik, kezelőorvosa felhívja figyelmét a kockázatokra, ugyanis a Cytotec vetélést, koraszülést vagy magzati fejlődési rendellenességeket okozhat. Az első trimeszter során mizoprosztol hatásának kitett terhes nőknél hozzávetőlegesen 3-szorosára növekedett a magzati fejlődési rendellenességek kockázata, különös tekintettel az archénulásra, végtagelváltozásokra, az agyat és a koponyát érintő rendellenességekre. Amennyiben a terhesség során Cytotec kerül a szervezetébe, beszéljen kezelőorvosával. Amennyiben a terhesség folytatása mellett dönt, a magzat állapotának gondos követésére és többször ismételt ultrahangvizsgálatra van szükség, különös figyelemmel a végtagokra és a koponyára.

4. Lehetséges mellékhatások

Súlyos mellékhatások:

Gyakori:

Születési rendellenességek (magzati fejlődési rendellenességek). Amennyiben a kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal hagyja abba a Cytotec szedését és forduljon orvoshoz.

Ritka:

A méhrepedés (méhruptura) prosztaglandinok alkalmazását követően a terhesség második vagy harmadik trimeszterében; elsősorban olyan nőknél, akik már többször szültek, vagy akik méhén császármetszés után heg keletkezett. Sürgősen forduljon orvoshoz.

Nem ismert:

Születési rendellenességek

A méh szöveteinek szakadása

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2018. februári CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2018. április 07.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2018. június 06.