

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 (nőgyógyászati javallat – terhesség megszakítása) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A mizoprosztollal végzett gyógyszeres terhességmegszakítás utáni kontrollvizsgálatokat kötelezőnek tekintik, mivel a módszer sikertelensége és fennmaradó terhesség esetén fennáll a magzati fejlődési rendellenességek kockázata. Fontos, hogy az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató is elegendő figyelmeztetést tartalmazzon az ilyen kontrollvizsgálatok szükségességéről.

Megállapították, hogy a terhesség során bekövetkező mizoprosztol-expozíció különféle magzati fejlődési rendellenességeket okozhat. A jelenlegi alkalmazási előírás 4.6 pontja csak a Moebius-szindrómát (arcidegbénulás) és az amnionköteg-szindrómát (különböző végtagi hatások) említi. Ebben az időintervallumban (2016-ban) tették közzé Auffret és mtsai. a legnagyobb prospektív kohorszvizsgálatot, amely a terhesség első trimeszterében mizoprosztolnak kitett magzatoknál jelentkező fejlődési rendellenességek kockázatával foglalkozik. A mizoprosztol-expozíciónak kitett 183 terhes nő esetében négy súlyos, központi idegrendszeri fejlődési rendellenességet azonosítottak (vízfejűség, encephalocoele, kisagyi hipoplázia és a hipofízisnyél megszakadásával járó szindróma). A mizoprosztol-expozíciót követő központi idegrendszeri fejlődési rendellenességekről korábban az alábbi tanulmányok is beszámoltak: Vauzelle és mtsai., 2013; Barbero és mtsai., 2011; Dal Pizzol és mtsai., 2008; valamint Orioli et al., 2000. A fejlődési rendellenességeknek az alkalmazási előírás 4.6 pontjában leírt jellemzőit az említett ismeretek fényében naprakésszé kell tenni.

Ami a fejlődési rendellenességek gyakoriságát illeti, Auffret és mtsai., 2016 közleménye megerősíti a korábbi prospektív epidemiológiai vizsgálatok eredményeit, mivel a fejlődési rendellenességek ugyanolyan nagyságrendű előfordulásáról számol be (Auffret és mtsai. 2016 szerint 5,5%; Vauzelle és mtsai., 2013 szerint 4%; Barbero és mtsai., 2011 szerint 6,5%; illetve Dal Pizzol és mtsai., 2008 szerint 4,2%). Az összesített vizsgálatok metaanalízise alapján a magzati fejlődési rendellenességek esélyhányadosa (OR) 2,7% (95%-os konfidenciaintervallum: 1,54–4,74).

A „Magzati fejlődési rendellenességek” kifejezés helytállóbb, mint a „Születési rendellenességek”. A „Magzati fejlődési rendellenességek” a méhen belüli és a születés utáni diagnózist is magukban foglalják, míg a „Születési rendellenességek” kizárólag a születés utáni diagnózisra vonatkoznak.

Ezenkívül egy tagállam javasolta a „beszűkült mimika, szopási, nyelési és szemmozgászavarok” beillesztését, amelyek a Moebius-szindróma esetén leírt újszülött kori következményként jelentkeznek. A PRAC úgy ítéli meg, hogy ez fontos információ az egészségügyi szakemberek és a betegek számára, és jóváhagyja a forgalomba hozatali engedély jogosultjának azon javaslatát, hogy ezt az információt illesszék be az alkalmazási előírás 4.6 pontjába.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A mizoprosztolra (nőgyógyászati javallat – terhesség megszakítása) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a mizoprosztolt tartalmazó gyógyszer(ek) (nőgyógyászati javallat – terhesség megszakítása) 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 (nőgyógyászati javallat – terhesség megszakítása) tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és kérelmezők/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a jelen CMDh állásfoglalást.

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

- 4.4 pont

Ha a magzat mizoprosztolnak vagy mifeprisztonnak van kitéve, ez növeli a Moebius-szindróma és/vagy az amnionköteg-szindróma és/vagy a központi idegrendszeri rendellenességek (lásd 4.6 pont) kialakulásának kockázatát. Egy második terhességmegszakítás elvégzése mérlegelendő. A terhesség fennmaradása esetén szakosodott központban gondos ultrahangos utánkövetést kell végezni.

- 4.6 pont

A terhesség sikertelen megszakítása (fennmaradó terhesség) Terhesség során végzett alkalmazás esetén a mifeprisztonnak és mizoprosztolnak vagy önmagában adott mizoprosztolnak kitett, fennmaradó terhességek kapcsán a születési rendellenességek/fejlődési rendellenességek kockázatának 3-szoros növekedését figyelték meg a kontrollcsoporthoz képest (körülbelül 2 %). AA születés előtti mizoprosztol-expozíció különösen a Moebius-szindrómával mutatott összefüggést (veleszületett arcidegbénulás, amely beszűkült mimikát, valamint szopási, nyelési és szemmozgászavarokhoz vezet, végtag-rendellenességekkel vagy ezek nélkül) és amnionköteg-szindrómával (végtagdeformitások/amputációk, különösen dongaláb, a kézfej hiánya, ujjak hiánya, szájpadhasadék, egyebek közt), valamint központi idegrendszeri rendellenességekkel (az agyat és a koponyát érintő rendellenességek, mint például anencephalia, vízfejűség, kisagyi hypoplasia, velőcső-záródási rendellenességek).

A gyógyszeres terhességmegszakítást mérlegelő nőket gondosan tájékoztatni kell a magzatot olyan esetekben érő kockázatokról, amikor a terhességmegszakítás sikertelen, és második terhességmegszakító eljárás nemkívánatos.

(...)

Ha a beteg a terhesség megtartása mellett dönt, a terhességet ~~szakosodott~~ szakellátási központban, ultrahangos eljárással gondosan figyelemmel kell kísérni, különös tekintettel a végtagokra és a koponyára.

- 4.8 pont

A születési rendellenességekkel járó nemkívánatos események gyakoriságát Gyakori-ra kell módosítani, és a javasolt kifejezést „Magzati fejlődési rendellenességek”-re kell cserélni.

Betegtájékoztató

- 2. pont Tudnivalók a(z) X szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az egészségügyi szakembereknek biztosítaniuk kell, hogy a módszer sikertelenségének kockázata és a sikertelenség miatt továbbra is fennálló terhességek esetében megfigyelt magzati fejlődési rendellenességek miatt a beteg tájékoztatást kapjon a magzatkárosodás kockázatáról, továbbá hogy feltétlenül

történjen kontrollvizsgálat az abortum maradéktalan távozásának ellenőrzése céljából (lásd a „Terhesség, szoptatás és termékenység” pontot).

Terhesség, szoptatás és termékenység

Az első gyógyszer (mifepriszton) után a(z) X alkalmazását követően a terhességmegszakítás sikertelensége (fennmaradó terhesség) esetén a ~~születési~~ magzati fejlődési rendellenességek **kockázatának 3-szoros növekedését** figyelték meg, **különösen arcidegbénulást, valamint a koponya és a végtagok rendellenességeit.**

(...)

Ha a terhesség megtartása mellett dönt, ~~szakosodott~~ szakellátási központban végzett, körültekintő terhesgondozás és többszöri ultrahangvizsgálat szükséges, különös tekintettel a végtagokra **és a koponyára.**

- 4. pont Lehetséges mellékhatások

Egyéb mellékhatások:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 személyt érinthet):

Születési rendellenességek (magzati fejlődési rendellenességek)

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2018. januári CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2018. március 10.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2018. május 9.