

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto mizoprostolio (virškinimo trakto indikacijai) periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Svarbi rizika, susijusi su Cytotec vartojimu ne pagal indikaciją, yra teratogeninis poveikis. Kadangi Cytotec vartojimas ne pagal paskirtį labai paplitęs, svarbu įrašyti atitinkamus įspėjimus į PCS, kad sveikatos priežiūros specialistai galėtų priimti informacija pagrįstus sprendimus, ne tik siekiant išvengti vartojimo nėštumo metu, bet ir atvejais, kai mizoprostolio pavartota nėštumo metu. Todėl kaip rizikos mažinimo priemonę ir atsižvelgiant į anksčiau baigtos procedūros (*PSUSA/00010354/201705*) dėl nėštumui nutraukti indikuojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra mizoprostolio, rezultatą, rekomenduojama peržiūrėti PCS ir įtraukti informaciją apie teratogeninio poveikio riziką vartojant nėštumo laikotarpiu, remiantis šiuo metu turimomis žiniomis. Esminis atnaujinimo pagrindas – 2016 m. M. Auffret ir kt., mokslinis straipsnis, kuriame pritariama, kad mizoprostolis, pavartotas ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu, turi poveikį vaisiaus galvos smegenų anomalijoms, ir patvirtinami ankstesnių perspektyviųjų epidemiologinių tyrimų, kuriais nustatytas tokio paties dydžio vaisiaus sklaidos trūkumų dažnis, rezultatai. Šios *PSUSA* procedūros metu gauta keletas pranešimų apie gimdos plyšimą; visi jie buvo susiję su vartojimu ne pagal indikaciją. Todėl *PRAC* rekomenduoja atnaujinti nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV) dažnį iš „Dažnis nežinomas“ į „Reti“ ir pridėti NRV aprašą.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl mizoprostolio (virškinimo trakto indikacijai), *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra mizoprostolio (virškinimo trakto indikacijai), naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra mizoprostolio (virškinimo trakto indikacijai), arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.3 skyrius

Reikia įtraukti šią kontraindikaciją:

Mizoprostolio vartoti negalima:

– vaisingo amžiaus moterims, nevartojančioms patikimų kontracepcijos priemonių (žr. 4.4, 4.6 ir 4.8 skyrius);

– nėščiosioms arba moterims, kurioms negalima atmesti nėštumo galimybės, arba kurios planuoja pastoti, nes mizoprostolis didina gimdos tonusą ir sukelia sąrėmius nėštumo metu, todėl gali būti iš dalies arba visiškai išstumtas gemalas (žr. 4.4, 4.6 ir 4.8 skyrius). Vartojimas nėštumo metu susijęs su įgimtais defektais.

- 4.6 skyrius

Ispėjimą reikia performuluoti taip:

Vaisingo amžiaus moteris

Vaisingo amžiaus moteris prieš gydymą Cytotec reikia informuoti apie teratogeninio poveikio riziką. Negalima pradėti gydymo, kol neatmesta nėštumo galimybė, o moteriai reikia išsamiai paaiškinti tinkamos kontracepcijos svarbą gydymo metu. Jeigu įtariamas nėštumas, gydymą reikia nedelsiant nutraukti (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Nėštumas

Mizoprostolio negalima vartoti nėščiosioms, nes jis sukelia gimdos sąrėmius ir yra susijęs su persileidimu, priešlaikiniu gimdymu, vaisiaus žūtimi ir ~~įgimtais defektais~~ **vaisiaus formavimosi ydomis**. Mizoprostolio vartojimas pirmąjį nėštumo trečdį susijęs su žymiai padidėjusia dviejų įgimtų defektų Mebijaus (*Moebius*) sekvencija (t. y. VI ir VII galvinių nervų paralyžiaus) ir galūnių distaliosios dalies skersinių defektų rizika. **Pranešta apie maždaug 3 kartus didesnę formavimosi ydų riziką, kai mizoprostolio vartota pirmąjį nėštumo trimestrą, palyginti su kontroline grupe, kurioje ši rizika siekė 2 %.** Mizoprostolio poveikis prenataliniu periodu ypač susijęs su Mebijaus (*Moebius*) sindromu (įgimtu veido paralyžiumi, sukeliančiu hipomimiją, žindymo, rijimo ir akių judesių sutrikimus esant galūnių defektams arba jų nesant); amniono raiščių sindromu (galūnių deformacijomis (amputacijomis), ypač šleivapėdyste, beplaštakyste, pirštų nebuvimu, gomurio nesuaugimu ir kitais) bei centrinės nervų sistemos anomalijomis (galvos smegenų ir kaukolės anomalijomis, pvz., anencefalija (besmegenyse), hidrocefalija, smegenėlių hipoplazija, nervinio vamzdelio defektais). Pastebėta ir kitų defektų, įskaitant artrogripozę.

Todėl:

– reikia informuoti moteris dėl teratogeninio poveikio rizikos;
– pacientei pageidaujant testuoti nėštumą po mizoprostolio skyrimo į gimdą, nėštumo eigą reikia atidžiai stebėti ultragarsu, ypatingą dėmesį skiriant galūnėms ir galvai;
(...)

- 4.8 skyrius

Nepageidaujamos reakcijos įgimtų defektų dažnį reikia pakeisti į „**Dažni**“, o teiktiną terminą (TT) – į „**Vaisiaus formavimosi ydos**“.

Nepageidaujamos reakcijos gimdos plyšimo dažnį reikia pakeisti į „**Reti**“. Be to, reikia pažymėti išnašą (**) ir pridėti aprašą po lentele:

****Po prostaglandinų pavartojimo antrąjį arba trečiąjį nėštumo trimestrą gauta pranešimų apie nedažnus gimdos plyšimo atvejus. Gimdos plyšimo rizika ypač didelė kelis kartus gimdžiusioms moterims arba moterims, turinčioms Cezario pjūvio randą.**

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant Cytotec

Cytotec vartoti negalima, jeigu Jūs:

- **vaisingo amžiaus moteris ir nenaudojate veiksmingo kontracepcijos metodo nėštumui išvengti** (papildomą informaciją žr. skyriuje „Nėštumas“).

- nėščia, mėginate pastoti **arba neturite neigiamo nėštumo testo**, nes vaistas gali sukelti persileidimą (papildomą informaciją žr. skyriuje „Nėštumas“).

Ispėjimai ir atsargumo priemonės:

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Cytotec, jeigu Jūs:

- **nėščia arba ketinate pastoti (žr. poskyrį „Nėštumas“ toliau). Dėl rizikos vaisiui gydymą X reikia nedelsiant nutraukti;**
- **vaisingo amžiaus moteris (žr. poskyrį „Nėštumas“ toliau). Dėl rizikos vaisiui, X vartojimo metu svarbu taikyti veiksmingą kontracepcijos metodą.**
-

Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas:

Nevartokite Cytotec, jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti. Gydytojas Jus perspės dėl rizikos, kuri gali kilti pastojus, nes Cytotec gali sukelti persileidimą, priešlaikinį gimdymą arba apsigimimus. Mizoprostolio vartojimas pirmojo nėštumo trimestro metu susijęs su maždaug 3 kartus didesne apsigimimų rizika, ypač veido paralyžiumi, galūnių defektais, galvos smegenų ir kaukolės anomalijomis. Jeigu pavartojote Cytotec nėštumo metu, pasitarkite su gydytoju. Jeigu nusprendėte testuoti nėštumą, prenatalinį vystymąsi reikės atidžiai stebėti ir atlikti kartotinius ultragarso tyrimus, ypatingą dėmesį skiriant galūnėms ir galvai.

4. Galimas šalutinis poveikis

Pavojingas šalutinis poveikis

Dažni:

Apsigimimai (vaisiaus formavimosi ydos). Jeigu gydydamasi pastojote, nedelsdama nutraukite Cytotec vartojimą ir kreipkitės į gydytoją.

Reti:

Gimdos plyšimas po prostaglandinų skyrimo antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą, ypač jau gimdžiusioms arba Cezario pjūvio randą turinčioms moterims. Nedelsdama kreipkitės į gydytoją.

Dažnis nežinomas:

~~Apsigimimai~~

~~Gimdos audinių plyšimas~~

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2018 m. vasario mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2018-04-07
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2018-06-06