

I priedas

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

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto mizoprostolio (ginekologinė indikacija „nėštumo nutraukimas“) periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Pavartojus mizoprostolio medicininio nėštumo nutraukimo tikslais, pacientėms privaloma atvykti tolesnio stebėjimo vizitų, nes nesuveikus šiam nėštumo nutraukimo metodui ir nenutraukus nėštumo, kyla vaisiaus formavimosi ydų pavojus. Svarbu, kad tiek į vaistinio preparato charakteristikų santrauką, tiek į pakuotės lapelį būtų įtraukti įtikinami perspėjimai dėl būtinybės atvykti tokių tolesnio stebėjimo vizitų.

Yra patvirtinta, kad nėštumo laikotarpiu vartojamas mizoprostolis gali sukelti įvairias vaisiaus formavimosi ydas. Šiuo metu patvirtintos preparato charakteristikų santraukos 4.6 skyriuje užsimenama tik apie Mebijaus (*Moebius*) sindromą (veido paralyžių) ir amniotinių įvaržų sindromą (įvairius galūnių defektus). Per šį laikotarpį *Auffret et al.* paskelbė didelės apimties perspektyvinį kohortinį tyrimą (2016 m.) dėl vaisiaus formavimosi ydų rizikos, motinai pavartojus mizoprostolio pirmą nėštumo trimestrą. Iš 183 nėštumo atvejų, kai motinos pavartojo mizoprostolio, keturiais atvejais buvo nustatytos sunkios vaisiaus formavimosi ydos, susijusios su centrine nervų sistema (galvos smegenų vandenė, encefalocelė, smegenėlių hipoplazija ir hipofizės piltuvėlio pertrūkio sindromas). Centrinės nervų sistemos formavimosi ydų pavartojus mizoprostolio atvejų buvo užregistruota ir anksčiau, duomenys apie juos pateikti *Vauzelle et al.* (2013 m.), *Barbero et al.* (2011 m.), *DalPizzol et al.* (2008 m.) ir *Orioli et al.* (2000 m.) atliktuose tyrimuose. Atsižvelgiant į šias žinias, reikėtų atnaujinti preparatų charakteristikų santraukos 4.6 skyriuje pateiktą informaciją apie formavimosi ydų ypatumus.

Kalbant apie formavimosi ydų dažnumą, *Auffret et al.* (2016 m.) paskelbtas tyrimas patvirtina ankstesnių perspektyvinių epidemiologinių tyrimų rezultatus – atliekant šiuos tyrimus, nustatytas maždaug tokio paties lygio formavimosi ydų dažnumas (5,5 proc. – *Auffret et al.* 2016 m. tyrime; 4 proc. – *Vauzelle et al.* 2013 m.; 6,5 proc. – *Barbero et al.* 2011 m. tyrime; 4,2 proc. – *Dal Pizzol et al.* 2008 m. tyrime). Atlikus šių sudėtinių tyrimų duomenų metaanalizę, nustatytas vaisiaus formavimosi ydų rizikos koeficientas siekė 2,7 (95 proc. pasikliautinis intervalas – 1,54–4,74).

Terminas „vaisiaus formavimosi ydos“ laikomas tinkamesniu už terminą „apsigimimai“. „Vaisiaus formavimosi ydos“ apima sutrikimus, diagnozuojamus tiek gimdoje, tiek po gimimo, o „apsigimimai“ – tai tik po gimimo diagnozuojami sutrikimai.

Be to, viena valstybė narė pasiūlė informaciją papildyti formuluote „hipomimija, žindymo ir rijimo sunkumais ir akių judėjimo sutrikimais“ – tai yra naujagimiams nustatomi Mebijaus sindromo sukelti sutrikimai. PRAC laikosi nuomonės, kad tai yra sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams svarbi informacija, todėl pritaria registruotojo pasiūlymui įtraukti šią informaciją į preparato charakteristikų santraukos 4.6 skyrių.

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 (ginekologinė indikacija „nėštumo nutraukimas“), CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra mizoprostolio, (ginekologinė indikacija „nėštumo nutraukimas“) naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs, jeigu 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, (ginekologinė indikacija „nėštumo nutraukimas“), 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 preparato informacinių dokumentų skyrius
(naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Motinai pavartojus mizoprostolio arba mifepristono, didėja vaisiaus Mebijaus sindromo ir (arba) amniotinių įvaržų sindromo ir (arba) centrinės nervų sistemos anomalijų išsivystymo rizika (žr. 4.6 skyrių). Būtina įvertinti antros nėštumo nutraukimo procedūros galimybę. Išsaugojus nėštumą, būtina jį atidžiai stebėti atliekant ultragarsinius tyrimus specializuotose centruose.

- 4.6 skyrius

Palyginti su kontroline grupe (maždaug 2 proc.), nesėkmingas nėštumo nutraukimas (nenutrauktas nėštumas) Vartojimas nėštumo laikotarpiu siejamas su 3 kartus didesne apsigimimų (formavimo ydomis formavimosi ydų) rizika esamo nėštumo laikotarpiu, kai motina vartojo mifepristono ir mizoprostolio arba vieno mizoprostolio. Visu pirma, mizoprostolio vartojimas nėštumo laikotarpiu siejamas su vaisiaus Mebijaus sindromu (igimtu veido paralyžiumi, kuris pasireiškia hipomimija, žindymo ir rijimo sunkumais ir akių judėjimo sutrikimais su galūnių defektais arba be jų) ir amniotinių įvaržų sindromu (galūnių deformacija ir (arba) amputacija, ypač, be kita ko, šleivapėdyse, beplaštakyste, oligodaktilija, gomurio nesuaugimu), ir centrinės nervų sistemos anomalijomis (cerebrinėmis ir kranialinėmis anomalijomis, kaip antai anencefalija, hidrocefalija, smegenėlių hipoplazija, nervinio vamzdelio defektais).

Moteris, kurios svarsto medicininio nėštumo nutraukimo galimybę, reikėtų tiksliai informuoti apie vaisiui kylančią riziką, jeigu nėštumo nutraukimas būtų nesėkmingas ir jos nenorėtų antros nėštumo nutraukimo procedūros.

(...)

Jeigu pacientė pageidauja išsaugoti nėštumą, nėštumą būtina atidžiai stebėti specializuotame centre atliekant ultragarsinius tyrimus, ypatingą dėmesį skiriant galūnėms ir galvai.

- 4.8 skyrius

Nepageidaujamos reakcijos, t. y. apsigimimų, dažnumą reikėtų pakoreguoti, nurodant, kad tai yra dažna nepageidaujama reakcija, o rekomenduojamą vartoti terminą reikėtų pakeisti terminu „vaisiaus formavimosi ydos“.

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant X

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sveikatos priežiūros specialistai turėtų užtikrinti, kad dėl nesėkmingo nėštumo nutraukimo ir pasibaigus tokiame nėštumui gimusių kūdikių apsigimimų pavojiaus pacientės būtų informuotos apie teratogeniškumo riziką ir apie tai, kad būtina atvykti tolesnio stebėjimo vizito, kad būtų galima patikrinti, ar vaisiaus išstūmimas užbaigtas (žr. skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nesėkmingas nėštumo nutraukimas (nenutrauktas nėštumas) pavartojus X po pirmo vaisto (mifepristono) siejamas su ~~apsigimimais~~ **3 kartus didesne apsigimimu, ypač veido paralyžiaus, galvos ir galūnių formavimosi ydu, rizika.**

(...)

Jeigu nuspręstumėte nenutraukti nėštumo, būtina specializuotame centre atidžiai stebėti vaisiaus būklę ir pakartotinai atlikti ultragarsinius tyrimus, ypatingą dėmesį skiriant galūnėms **ir galvai.**

- 4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

Kiti šalutiniai reiškiniai

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

apsigimimai (vaisiaus formavimosi ydos).

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2018 m. sausio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2018-03-10
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2018-05-09