

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee —PRAC*) novērtējuma ziņojumu par misoprostola (kuņģa-zarnu trakta indikācijai) periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi. Teratogenitāte ir būtisks risks, kas pastāv saistībā ar Cytotec lietošanu neatbilstīgi zāļu lietošanas instrukcijai. Tā kā Cytotec lietošana neatbilstīgi zāļu lietošanas instrukcijai ir plaši izplatīta, zāļu aprakstā ir jāietver attiecīgi brīdinājumi, lai veselības aprūpes speciālisti varētu pieņemt informētus lēmumus ne tikai tāpēc, lai novērstu šo zāļu lietošanu grūtniecības laikā, bet arī gadījumos, kad misoprostols ir lietots grūtniecības laikā. Tādēļ riska mazināšanas nolūkos un saskaņā ar secinājumiem iepriekš noslēgtajā procedūrā (PSUSA/00010354/201705) saistībā ar misoprostolu saturošām zālēm, kas indicētas grūtniecības pārtraukšanai, tiek ieteikts pārskatīt zāļu aprakstu un pievienot informāciju par teratogenitātes risku saistībā ar lietošanu grūtniecības laikā atbilstoši pašreiz pieejamai informācijai. Primārais iemesls šādu labojumu veikšanai ir zinātniskā publikācija (Auffret u.c. 2016), kurā tika pierādīta misoprostola ietekme uz augļa smadzeņu attīstības traucējumu rašanos agrīnā grūtniecības stadijā un kurā tika apstiprināti iepriekšējos prospektīvos epidemioloģiskos pētījumos iegūtie rezultāti, atklājot augļa anomāliju līmeni tādā pašā biežumā. Šī periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu vienotā novērtējuma ietvaros tika ziņots par vairākiem dzemdes plīsuma gadījumiem, kuri visi radās lietošanas neatbilstīgi zāļu lietošanas instrukcijai rezultātā. Tādēļ PRAC iesaka mainīt informāciju par nevēlamās blakusparādības biežumu no “nav zināmi” uz “reti”, kā arī pievienot šīs nevēlamās blakusparādības aprakstu.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human —CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par misoprostolu (kuņģa-zarnu trakta indikācijai), CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu misoprostolu (kuņģa-zarnu trakta indikācijai), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur misoprostolu (kuņģa-zarnu trakta indikācijai), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo CMDh nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.3. apakšpunkts

Jāpievieno tālāk norādītā kontrindikācija.

Misoprostols ir kontrindicēts šādos gadījumos.

- Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepcijas līdzekli (skatīt 4.4., 4.6. un 4.8. apakšpunktu)

- Grūtniecēm vai sievietēm, kurām grūtniecība nav izslēgta, vai kuras plāno grūtniecību, jo misoprostols paaugstina dzemdes tonusu un pastiprina kontrakcijas grūtniecības laikā, kas var izraisīt augļa daļēju vai pilnīgu izstumšanu (skatīt 4.4., 4.6. un 4.8. apakšpunktu). Lietošana grūtniecības laikā ir saistīta ar iedzimtu defektu rašanos.

- 4.6. apakšpunkts

Jāmaina brīdinājums, kā norādīts tālāk.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Pirms ārstēšanas ar Cytotec sievietes reproduktīvā vecumā ir jāinformē par teratogenitātes risku. Ārstēšanu nedrīkst uzsākt, kamēr nav izslēgta grūtniecība, turklāt jāsniedz sievietēm pilnīga informācija par nepieciešamību lietot efektīvu kontracepcijas līdzekli ārstēšanas laikā. Ja pastāv iespēja, ka ir iestājusies grūtniecība, ārstēšana ir nekavējoties jāpārtrauc (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Misoprostols ir kontrindicēts grūtniecēm, jo tas izraisa dzemdes kontrakcijas un ir saistīts ar abortu, priekšlaicīgām dzemdībām, augļa mirstību un iedzimtu defektu augļa anomālijām. Misoprostola lietošana pirmajā trimestrī ir saistīta ar ievērojami paaugstinātu divu iedzimto defektu rašanās risku: Mēbiusa sekvenci (t.i., VI un VII galvas smadzeņu nerva paralīzi) un terminālām transversām ekstremitāšu anomālijām. Lietojot misoprostolu grūtniecības pirmajā trimestrī, tika ziņots par apmēram trīskārt palielinātu anomāliju rašanās risku salīdzinājumā ar kontroles grupu, kurā sastopamības biežums bija 2%. It īpaši misoprostola lietošana pirmsdzemdību periodā ir saistīta ar Mēbiusa sindromu (iedzimtu sejas paralīzi, kas izraisa hipomīmiju, kā arī sūkāšanas, rīšanas un acu kustību traucējumus ar ekstremitāšu anomālijām vai bez tām), amnija saites sindromu (ekstremitāšu deformācijām/amputāciju, it īpaši, greizo pēdu, plaukstu trūkumu, oligodaktiliju, aukslēju šķeltni) un centrālās nervu sistēmas anomālijām (smadzeņu un galvaskausa anomālijām, piemēram, anencefāliju, hidrocefāliju, cerebellāro hipoplāziju, nervu caurulītes defektiem). Ir novēroti arī citi defekti, tostarp artrogripoze.

Izrietošā rīcība

- Sievietes ir jāinformē par teratogenitātes risku.

- Ja paciente izvēlas turpināt grūtniecību pēc misoprostola iedarbības *in utero*, grūtniecības laikā pacientei regulāri jāveic ultrasonogrāfijas izmeklējumi, kuros īpaša uzmanība jāpievērš ekstremitātēm un galvai.

(...)

- 4.8. apakšpunkts

Nevēlamās blakusparādības – iedzimto defektu – biežums jāmaina uz **Bieži**, un ieteiktais termins (PT – Preferred Term) jāmaina uz “**Augļa anomālijas**”.

Nevēlamās blakusparādības – dzemdes plīsuma – biežums jāmaina uz **Reti**. Turklāt jāpievieno atsauce (**) ar šādu aprakstu zem tabulas.

****Retāk ir ziņots par dzemdes plīsumu pēc prostaglandīnu lietošanas grūtniecības otrajā vai trešajā trimestrī. Dzemdes plīsums pārsvarā radās sievietēm, kurām jau ir bijušas dzemdības, vai sievietēm, kurām ir ķeizargrieziena rēta.**

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms Cytotec lietošanas

Nelietojiet Cytotec šādos gadījumos:

• **ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā un nelietojat efektīvu kontraceptīvo metodi, lai izvairītos no grūtniecības** (papildinformāciju skatīt sadaļā “Grūtniecība”);

• ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, **vai grūtniecības tests neuzrāda negatīvu rezultātu**, jo zāles var izraisīt spontāno abortu (papildinformāciju skatīt sadaļā “Grūtniecība”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Cytotec lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jūs:

- **esat grūtniece vai plānojat grūtniecību (skatīt tālāk apakšsadaļu “Grūtniecība”). Ārstēšana ar X ir nekavējoties jāpārtrauc, jo pastāv risks auglim;**
- **esat sieviete reproduktīvā vecumā (skatīt tālāk apakšsadaļu “Grūtniecība”). X lietošanas laikā ir svarīgi lietot efektīvu kontracepcijas līdzekli, jo pastāv risks auglim.**
-

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms ārstēšanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Nelietojiet Cytotec, ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Jūsu ārsts informēs Jūs par riskiem, ja Jums iestāsies grūtniecība, jo Cytotec var izraisīt spontāno abortu, priekšlaicīgas dzemdības vai iedzimtus defektus. Ja misoprostols ir lietots grūtniecības pirmajā trimestrī, ir novērots 3 reizes augstāks iedzimtu defektu rašanās risks, tostarp sejas paralīze, ekstremitāšu defekti, smadzeņu un galvaskausa anomālijas. Ja Jūs grūtniecības laikā lietojat Cytotec, konsultējieties ar ārstu. Ja Jūs izlemjat turpināt grūtniecību, jāveic rūpīga pirmsdzemdību novērošana un regulāri ultrasonogrāfijas izmeklējumi, īpašu uzmanību pievēršot ekstremitātēm un galvai.

4. Iespējamās blakusparādības

Smagas blakusparādības

Bieži:

Iedzimti defekti (augļa anomālijas). Ja ārstēšanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties pārtrauciet lietot Cytotec un konsultējieties ar ārstu.

Reti:

Dzemdē plīsums pēc prostaglandīnu lietošanas grūtniecības otrajā vai trešajā trimestrī, parasti sievietēm, kuras ir jau dzemdējušas iepriekš vai kurām ir ķeizargrieziena rēta. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Nav zināmi:

~~Iedzimti defekti~~

~~Audu plīsums dzemdē~~

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2018. gada februāra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2018. gada 7. aprīlis
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2018. gada 6. jūnijs