

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 misoprostolu (ginekoloģiskā indikācija - grūtniecības pārtraukšana) periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pēc grūtniecības medicīniskas pārtraukšanas ar misoprostolu obligāti nepieciešamas novērošanas vizītes, ņemot vērā augļa patoloģiju risku gadījumā, ja metode izrādās neveiksmīga un grūtniecība turpinās. Svarīgi, lai gan zāļu aprakstā (ZA), gan lietošanas instrukcijā būtu pietiekami brīdinājumi par šādu novērošanas vīzīšu nepieciešamību.

Noskaidrots, ka misoprostola iedarbība grūtniecības laikā var izraisīt dažādas augļa patoloģijas. Pašreizējā ZA 4.6. apakšpunktā minēts tikai Mebiusa sindroms (sejas paralīze) un amnioniskās iekšējās sindroms (dažādas ekstremitāšu patoloģijas). Šajā periodā *Auffret et al.* 2016. gadā publicēja lielākā prospektīvā pētījuma rezultātus par augļa patoloģijām, kas novērotas gadījumos, kad tie bijuši pakļauti misoprostola iedarbībai pirmā grūtniecības trimestra laikā. 183 grūtniecību, kuru laikā lietots misoprostols, gaitā atklātas četras smagas patoloģijas, kas bija saistītas ar centrālo nervu sistēmu (hidrocefālija, encefalocēle, smadzeņu hipoplāzija un hipofīzes kātiņa (*infundibulum*) pārrāvuma sindroms). Iepriekš par centrālās nervu sistēmas patoloģiju gadījumiem ziņots arī *Vauzelle et al.* (2013), *Barbero et al.* (2011), *Dal Pizzol et al.* (2008) un *Orioli et al.* (2000) pētījumos. ZA 4.6. apakšpunktā sniegtā informācija par patoloģijām jāpapildina, ņemot vērā šīs zināšanas.

Attiecībā uz patoloģiju biežumu *Auffret et al.* (2016) publicētā pētījuma rezultāti apstiprina iepriekšējos prospektīvos epidemioloģiskos pētījumos iegūtos rezultātus par patoloģiju biežumu (5,5% *Auffret et al.*, 2016; 4% *Vauzelle et al.*, 2013; 6,5% *Barbero et al.*, 2011; 4,2% *Dal Pizzol et al.*, 2008). Kombinētu pētījumu metaanalīzē atklāta augļa patoloģiju izredžu attiecība (*odds ratio*, OR) 2,7 (95% ticamības intervāls: 1,54-4,74).

Terminu “augļa attīstības patoloģijas” uzskata par piemērotāku nekā “iedzimti defekti”. “Augļa attīstības patoloģijas” aptver diagnozes *in utero*, kā arī pēcdzemdību periodā noteiktās, kamēr “iedzimti defekti” nozīmē tikai pēcdzemdību periodā noteiktās diagnozes.

Turklāt viena no dalībvalstīm ieteica pievienot informāciju par “hipomīmiju, zišanas un rīšanas traucējumiem un acu kustībām”, kas ir sekas jaundzimušajam Mebiusa sindroma gadījumā. *PRAC* uzskata, ka šī ir svarīga informācija veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem, un mudina reģistrācijas apliecības īpašnieku iekļaut šo informāciju ZA 4.6. apakšpunktā.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas 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 (ginekoloģiskā indikācija - grūtniecības pārtraukšana), *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur misoprostolu (ginekoloģiskā indikācija - grūtniecības pārtraukšana), 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 (ginekoloģiskā indikācija - grūtniecības pārtraukšana), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējiem/reģistrācijas apliecību īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

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

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Misoprostola vai mifeprostona iedarbība uz augli palielina Mebiusa sindroma un/vai amnioniskās iežmaugas sindroma, **un/vai centrālās nervu sistēmas anomāliju risku (skatīt 4.6. apakšpunktu)**. Jāapsver otra grūtniecības pārtraukšanas procedūra. Ja grūtniecību nepārtrauc, specializētos centros jānodrošina rūpīga ultrasonogrāfiska uzraudzība.

- 4.6. apakšpunkts

Neizdevusies grūtniecības pārtraukšana (grūtniecības turpināšanās) Lietošana grūtniecības laikā ir saistīta ar **trisreiz lielāku** iedzimtu defektu/augļa attīstības patoloģiju risku, ja notiekošā grūtniecība tiek pakļauta mifepristona un misoprostola vai viena paša misoprostola iedarbībai, **salīdzinot ar kontroles grupu (aptuveni 2%)**. **It īpaši** nedzimušā augļa pakļaušana misoprostola iedarbībai ir saistīta ar Mebiusa sindromu (iedzimta sejas paralīze, **kuras dēļ rodas hipomīmija, zišanas un rīšanas traucējumi un acu kustības**, ar ekstremitāšu defektu vai bez tā), amnioniskās iežmaugas sindromu (ekstremitāšu deformācijas/amputācijas, īpaši greizā pēda, vienas vai abu plaukstu trūkums, oligodaktīlija, aukslēju šķeltne) **un centrālās nervu sistēmas anomālijām (galvas smadzeņu un galvaskausa anomālijas, piemēram, anencefālija, hidrocefālija, smadzeņu hipoplāzija, nervu caurulītes defekti)**.

Sievietes, kuras apsver grūtniecības medikamentozu pārtraukšanu, ir precīzi jāinformē par iespējamo risku auglim, ja aborts neizdodas un atkārtota grūtniecības pārtraukšana nav vēlama.

(...)

Ja paciente vēlas saglabāt grūtniecību, specializētā centrā jāveic rūpīga grūtniecības ultrasonogrāfiska novērošana, īpašu uzmanību pievēršot ekstremitātēm **un galvai**.

- 4.8. apakšpunkts

Nevēlamās blakusparādības "Iedzimti defekti" biežums jāmaina uz **Bieži**, un vēlamais termins (VT) jāmaina uz "**Augļa attīstības patoloģijas**".

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts. Kas Jums jāzina pirms X lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nemot vērā metodes neveiksmes risku un iedzimtos defektus, kas novēroti grūtniecības saglabāšanās gadījumā, veselības aprūpes speciālistiem jānodrošina pacientu informēšana par teratogenitātes risku un nepieciešamību pierakstīties uz novērošanas vizītēm, lai pārliecinātos, vai grūtniecība ir pārtraukta (skatīt apakšpunktu "Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte").

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja grūtniecība netiek pārtraukta pēc X lietošanas, kad jau ir lietotas pirmās zāles (mifepristons), **pastāv trīsreiz lielāks risks, ka auglim var rasties iedzimti defekti, īpaši sejas paralīze un galvas un ekstremitāšu patoloģijas.**

(...)

Ja izlemjat turpināt grūtniecību, specializētā klīnikā jāveic pirmsdzemdību uzraudzība un atkārtoti ultrasonogrāfiskie izmeklējumi, īpašu uzmanību pievēršot ekstremitātēm **un galvai.**

- 4. punkts. Iespējamās blakusparādības

Citas blakusparādības:

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Iedzimti defekti (auga attīstības patoloģijas)

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana:	2018. gada janvāra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	2018. gada 10. marts
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2018. gada 9. maijs