

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre mizoprostol (gastrointestinálna indikácia) sú vedecké závery nasledovné:

Teratogenita predstavuje dôležité riziko súvisiace s iným použitím Cytotecu než je odporúčané („off-label“ použitie). Keďže je iné používanie Cytotecu, než je odporúčané („off-label“), veľmi časté, je dôležité, aby príslušné varovania v súhrne charakteristických vlastností lieku umožnili zdravotníkom erudované sa rozhodovať nie len preto, aby sa zabránilo expozícii počas tehotenstva, ale aj informovanie sa rozhodovať v prípadoch, keď už došlo k expozícii mizoprostolu počas tehotenstva. Preto sa v snahe minimalizovať riziko a v súlade s výsledkami predtým finalizovanej procedúry (PSUSA/00010354/201705) pre lieky obsahujúce mizoprostol indikované na ukončenie tehotenstva odporúča revízia súhrnu charakteristických vlastností lieku pridaním informácií o riziku teratogenity v súvislosti s používaním počas tehotenstva, v súlade s aktuálnymi poznatkami. Primárne dôvody na aktualizáciu sú uvedené vo vedeckej publikácii, ktorej autorom je Auffret et al. 2016. Táto publikácia preukazuje účinok expozície mizoprostolu počas skorých štádií tehotenstva na mozgové anomálie plodov a potvrdzuje výsledky predchádzajúcich prospektívnych epidemiologických štúdií, pri ktorých sa zistila miera fetálnych malformácií v rovnakom rozsahu. Počas tohto PSUSA bolo hlásených niekoľko prípadov prasknutia maternice, pričom ku všetkým došlo pri inom ako odporúčanom používaní (off-label). PRAC preto odporúča aktualizovať frekvenciu nežiaducej liekovej reakcie (ADR, adverse drug reaction) z „neznámej“ na „zriedkavú“ a pridať aj opis tejto ADR.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutí o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre mizoprostol (gastrointestinálna indikácia) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich mizoprostol (gastrointestinálna indikácia) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce mizoprostol (gastrointestinálna indikácia), ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.3

Má sa pridať nasledujúca kontraindikácia:

Mizoprostol je kontraindikovaný:

- U žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.4, 4.6 a 4.8)

- U žien, ktoré sú tehotné alebo u ktorých sa nevyklúčilo tehotenstvo alebo ktoré plánujú otehotnieť, pretože mizoprostol zvyšuje tonus maternice a kontrakcie pri tehotenstve, čo môže spôsobiť čiastočné alebo úplné vypudenie počatého zárodka (pozri časti 4.4, 4.6 a 4.8). Používanie v tehotenstve sa spája s vrodenými chybami.

- Časť 4.6

Varovanie sa má upraviť nasledujúcim spôsobom:

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku sa musia informovať o riziku teratogenity pred tým, ako sa začne liečba s Cytotecom. Liečba sa nesmie začať, kým sa nevyklúči tehotenstvo a ženy majú byť podrobne informované o dôležitosti adekvátnej antikoncepcie počas liečby. V prípade podozrenia na tehotenstvo sa liečba musí okamžite ukončiť (pozri časti 4.3 a 4.4).

Tehotenstvo

Mizoprostol je kontraindikovaný u tehotných žien, pretože indukuje kontrakcie maternice a spája sa s potratom, predčasným pôrodom, úmrtím plodu a ~~vrodenými chybami~~ **malformáciami plodu**. Expozícia mizoprostolu v prvom trimestri sa spája so signifikantne zvýšeným rizikom dvoch ~~vrodených chýb: Möbiusovho syndrómu (tzn. ochrnutie kraniálnych nervov VI a VII) a terminálnymi transverznými chybami končatín.~~ **Približne 3-násobne zvýšené riziko malformácií sa hlásilo pri tehotenstvách, ktoré boli vystavené mizoprostolu počas prvého trimestra, v porovnaní s 2 % incidenciou v kontrolnej skupine. Prenatálna expozícia mizoprostolu sa spájala najmä s Möbiusovým syndrómom (vrodenou faciálnou paralýzou vedúcou k hypomímii, problematickému satiu a prehĺtaniu a problémom pri očných pohyboch, s postihnutím končatín alebo bez neho); syndrómom amniotického pásu (deformity/amputácie končatín, najmä konská noha, acheiria, olygodaktília, rázštep podnebia okrem iného) a anomáliami centrálného nervového systému (cerebrálne a kraniálne anomálie, ako anencefália, hydrocefália, cerebelárna hypoplázia, poruchy neurálnej trubice).** Pozorovali sa aj ďalšie poruchy vrátane artrogrypózy.

Preto:

- Ženy sa majú informovať o riziku teratogenity.

- Ak si pacientka praje neukončiť tehotenstvo potom ako došlo k expozícii mizoprostolu *in utero*, musí sa realizovať podrobné ultrazvukové skenovanie monitorovanie tehotenstva, pričom špeciálna pozornosť sa musí venovať končatinám a hlave.

(...)

- Časť 4.8

Frekvencia nežiaducej reakcie vrodených chýb sa má zmeniť na **Časté** a preferovaný výraz sa má zmeniť na „**fetálna malformácia**“.

Frekvencia nežiaducej reakcie prasknutia maternice sa má zmeniť na **Zriedkavé**. Navyše sa má pridať značka (******) spolu s opisom pod Tabuľkou:

****Prasknutie maternice sa hlásilo ako menej časté po užívaní prostaglandínu počas druhého alebo tretieho trimestra tehotenstva. K prasknutiam maternice dochádzalo najmä u žien, ktoré už rodili, alebo u žien s jazvou po cisárskom reze.**

Písomná informácia pre používateľa

2. Predtým, ako užijete Cytotec

Neužívajte Cytotec, ak:

• **ste žena vo veku, v ktorom môžete otehotnieť, a nepoužívate účinnú metódu antikoncepcie na zabránenie otehotneniu** (viac informácií pozri v časti „Tehotenstvo“).

• **ste tehotná alebo sa pokúšate otehotnieť alebo nemáte negatívny tehotenský test**, pretože tento liek môže spôsobiť potrat (viac informácií pozri v časti „Tehotenstvo“).

Upozornenia a opatrenia:

Predtým, ako začnete užívať Cytotec, povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak

- **ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri nižšie, odsek „Tehotenstvo“). Z dôvodu rizika pre plod musíte okamžite ukončiť liečbu s X.**
- **ste žena vo veku, v ktorom môžete otehotnieť (pozri nižšie, odsek „Tehotenstvo“). Z dôvodu rizika pre plod je dôležité, aby ste pri užívaní X používali účinnú antikoncepciu.**

-

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, musíte sa poradiť so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete s liečbou.

Tehotenstvo:

Neužívajte Cytotec, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Váš lekár vás bude informovať o rizikách spájajúcich sa s otehotnením, pretože Cytotec môže spôsobiť potrat, predčasné narodenie alebo vrodené chyby. Tehotenstvá, ktoré boli v prvom trimestri vystavené mizoprostolu, sa spájajú s približne 3-násobne vyšším rizikom vrodených chýb, najmä s tvárovou paralýzou, poruchami končatín, mozgovými a lebečnými anomáliami. Ak ste boli počas tehotenstva vystavená Cytotecu, obráťte sa na svojho lekára. Ak sa rozhodnete neukončovať

tehotenstvo, budete musieť absolvovať podrobné prenatálne monitorovanie a opakované ultrazvukové vyšetrenia, pri ktorých sa bude osobitná pozornosť venovať končatinám a hlave.

4. Možné vedľajšie účinky

Závažné vedľajšie účinky:

Časté:

Vrodené chyby (malformácie plodu). Ak počas liečby otehotníte, okamžite prestaňte užívať Cytotec a vyhľadajte lekársku pomoc.

Zriedkavé:

Pretrhnutie maternice (ruptúra maternice) po podaní prostaglandínov v druhom alebo treťom trimestri tehotenstva, najmä u žien, ktoré už rodili alebo majú jazvu po cisárskom reze. Urgentne vyhľadajte lekársku pomoc.

Neznáme:

Vrodené chyby

Roztrhnutie tkanív maternice

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh vo februári 2018
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	7. apríl 2018
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	6. jún 2018