

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

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre misoprostol (gynekologická indikácia – prerušenie gravidity), sú vedecké závery nasledovné :

Následné kontrolné návštevy po medikamentóznom prerušení gravidity misoprostolom sa považujú za povinné kvôli riziku malformácií plodu v prípade zlyhania metódy a pokračujúcej gravidity. Je dôležité aby súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC) a písomná informácia pre používateľa (PIL) obsahovali dostatočné upozornenia o potrebe následných kontrolných návštev.

Preukázalo sa, že vystavenie sa účinkom misoprostolu počas gravidity môže spôsobiť rôzne malformácie plodu. V časti 4.6 súčasného SmPC sa uvádza iba Moebiusov syndróm (paralýza tváre) a syndróm amniotických pruhov (rôzne deformácie končatín). V medziobdobí Auffret et al. 2016 publikoval najväčšiu prospektívnu kohortovú štúdiu o riziku malformácií u plodov vystavených misoprostolu počas prvého trimestra gravidity. Zo 183 gravidít vystavených misoprostolu boli identifikované štyri hlavné malformácie, ktoré súviseli s centrálnym nervovým systémom (hydrocefalus, encefalokéla, cerebrálna hypoplázia a syndróm prerušenia hypofýzy). Prípady malformácií centrálného nervového systému po expozícii misoprostolu boli tiež publikované v štúdiách Vauzelle et al., 2013, Barbero et al., 2011, DalPizzol et al., 2008 and Orioli et al., 2000. Obraz malformácií by mal byť popísaný v časti 4.6 SmPC, ktorá sa má aktualizovať v súlade s týmito poznatkami.

Pokiaľ ide o frekvenciu výskytu malformácií, štúdia uverejnená v Auffret et al. 2016 potvrdzuje výsledky predchádzajúcich prospektívnych epidemiologických štúdií s mierou malformácií rovnakého rozsahu (5,5% v Auffret et al. 2016; 4% v Vauzelle et al., 2013; 6,5% v Barbero et al., 2011; 4,2% v Dal Pizzol et al., 2008). Meta-analýza kombinovaných štúdií odhalila pomer pravdepodobnosti (PP) malformácií plodu 2,7 (95% interval spoľahlivosti: 1,54-4,74).

Pojem "malformácie plodu" sa považuje za vhodnejší ako "vrodené chyby". Malformácie plodu zahŕňajú diagnózy in utero a post partum, zatiaľ čo vrodené chyby sú diagnózy výhradne popôrodné.

Navyše, jedna členská krajina (MS) navrhla doplniť prídanie hypomímie, problémov so saním a prehĺtaním a pohybom očí, čo sú neonatálne následky opísané pri Moebiusovom syndróme. Výbor PRAC sa domnieva, že ide o dôležité informácie pre zdravotníckych pracovníkov a pacientky a podporuje návrh držiteľa rozhodnutia o registrácii, aby časť 4.6 SmPC obsahovala tieto informácie.

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

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

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

Skupina CMDh dospela k názoru, že rozhodnutie o registrácii lieku sa má zmeniť v rozsahu tohto jednotného hodnotenia PSUR. Pokiaľ sú v súčasnosti v EÚ schválené ďalšie lieky s obsahom misoprostolu (gynekologická indikácia – prerušenie gravidity) alebo v rámci EÚ podliehajú ďalším schvaľovacím postupom, CMDh odporúča, aby príslušné členské štáty a žiadatelia/držiteľia rozhodnutí o registrácii lieku zväžili toto stanovisko CMDh.

Príloha II

**Zmeny a doplnenia informácií o lieku národne registrovaného lieku
(registrovaných liekov)**

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

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Vystavenie plodu účinkom mizoprostolu alebo mifepristónu zvyšuje riziko vývoja Moebiusovho syndrómu a/alebo syndrómu amniotických pruhov **a/alebo anomálií centrálného nervového systému (pozri časť 4.6)**. Je treba zvážiť možnosť inej metódy prerušenia gravidity. V prípade pokračovania gravidity, sa musí dôkladné monitorovanie ultrazvukom vykonať v špecializovaných centrách.

- Časť 4.6

Zlyhanie prerušenia gravidity (pokračujúca gravidita) Použitie v gravidite súviselo s **trojnásobne zvýšeným rizikom** vrodených chýb/malformácií pri pokračujúcich graviditách vystavených účinkom kombinácie mifepristónu a mizoprostolu či samotného mizoprostolu, **v porovnaní s kontrolnou skupinou (približne 2 %)**. **Najmä, prenatálna expozícia mizoprostolu súvisela s Moebiusovým syndrómom (vrodená paralýza tváre s následnou hypomímiou, problémy so saním a prehítaním a pohybom očí, sprevádzaná/nesprevádzaná malformáciou končatín) a syndrómom amniotických pruhov (deformácie končatín / amputácie, najmä kónská noha (zakrivenie nohy), absencia hornej končatiny, oligodaktília, rázštep hornej pery) a anomálie centrálného nervového systému (cerebrálne a kraniálne anomálie ako sú anencefalus, hydrocefalus, cerebelárna hypoplázia, poruchy neurálnej trubice).**

Ženy, ktoré uvažujú o medikamentóznom prerušení gravidity, musia byť presne informované o rizikách pre ich plod, v prípade, ak potrat zlyhá a iná metóda prerušenia gravidity neprichádza do úvahy.

(...)

Ak pacientka chce pokračovať v gravidite, sa musí v špecializovanom centre zaviesť dôkladné ultrazvukové sledovanie gravidity s osobitným dôrazom na končatiny **a hlavu**.

- Časť 4.8

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov vrodených chýb by sa mala upraviť na **Časté** a mal by sa preferovaný termín (PT) by sa mal zmeniť na „**Malformácie plodu**“.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Misopregol

Upozornenia a opatrenia

V dôsledku rizika zlyhania metódy a vrodených chýb pozorovaných v týchto pokračujúcich tehotenstvách musia zdravotnícki pracovníci zabezpečiť, aby boli pacientky informované o riziku teratogenity (schopnosť látky vyvolať znetvorenie vyvíjajúceho sa zárodka) a o nutnosti plánovaných následných návštev s cieľom skontrolovať, či je vypudenie plodu ukončené (pozri časť Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Zlyhanie prerušenia tehotenstva (pokračovanie tehotenstva) po užití lieku Mispregnot, ktorý bol užitý až po predchádzajúcom užití prvého lieku (mifepristón), súviselo s **trojnásobne zvýšeným rizikom vrodených chýb, najmä paralýzou tváre, malformáciou hlavy a končatín**.

(...)

Ak sa rozhodnete pokračovať v tehotenstve, na špecializovanej klinike sa musí vykonať dôkladný prenatálny monitoring (sledovanie plodu) a opakované vyšetrenia ultrazvukom so špeciálnym dôrazom na končatiny **a hlavu**.

- Časť 4. Možné vedľajšie účinky

Ďalšie vedľajšie účinky :

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

Vrodené chyby (malformácie plodu)

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh Január 2018
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	10. marec 2018
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	9. máj 2018