

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za mizoprostol (gastrointestinalna indikacija) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Teratogenost je pomembno tveganje, povezano z nenamensko uporabo zdravila Cytotec. Glede na to, da je nenamenska uporaba zdravila Cytotec zelo razširjena, je pomembno, da povzetek glavnih značilnosti zdravila vsebuje ustrezna opozorila, ki zdravstvenim delavcem omogočajo sprejemanje informiranih odločitev, ne le za preprečevanje izpostavljenosti med nosečnostjo, ampak tudi v primerih, ko je že prišlo do izpostavljenosti mizoprostolu med nosečnostjo. Zato so kot ukrep za zmanjšanje tveganja in v skladu z izidom predhodno končanega postopka (PSUSA/00010354/201705) za zdravila, ki vsebujejo mizoprostol in so indicirana za prekinitev nosečnosti, priporočili spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila, in sicer vključitev informacij o tveganju za teratogenost, povezanem z uporabo med nosečnostjo, v skladu s trenutnim znanjem. Glavna podlaga za posodobitev je znanstveno delo, ki so ga objavili Auffret in sod. (2016) in je podprlo ugotovitev, da izpostavljenost mizoprostolu v zgodnji nosečnosti vpliva na anomalije možganov ploda, ter potrdilo rezultate predhodnih prospektivnih epidemioloških študij z ugotovljeno enako visoko stopnjo malformacij ploda. Med tem postopkom enotne ocene redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUSA) so poročali o več primerih rupture uterusa, ki so se zgodili pri nenamenski uporabi zdravila. Odbor PRAC zato priporoča posodobitev pogostnosti neželenega učinka iz "neznana" v "redki" in vključitev opisa neželenega učinka.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za mizoprostol (gastrointestinalna indikacija) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) mizoprostol (gastrointestinalna indikacija) nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo mizoprostol (gastrointestinalna indikacija), ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.3

Dodati je treba naslednjo kontraindikacijo:

Mizoprostol je kontraindiciran:

- pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 4.8).

- pri ženskah, ki so noseče ali pri katerih nosečnosti niso izključili, in pri ženskah, ki načrtujejo zanositev, saj mizoprostol poveča maternični tonus in kontrakcije med nosečnostjo, kar lahko povzroči delni ali popolni iztis produktov spočetja (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 4.8). Uporaba med nosečnostjo je povezana s prirojenimi napakami.

- Poglavje 4.6

Opozorilo je treba spremeniti na naslednji način:

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi je treba pred zdravljenjem z zdravilom Cytotec seznaniti s tveganjem za teratogenost. Zdravljenja ne smemo uvesti, dokler ne izključimo nosečnosti, ženske pa je treba podrobno poučiti o pomembnosti ustrezne kontracepcije med zdravljenjem. Ob sumu na nosečnost je treba zdravljenje takoj prekiniti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Nosečnost

Mizoprostol je kontraindiciran pri nosečnicah, saj povzroča kontrakcije maternice in je povezan s splavom, prezgodnjim porodom, smrtjo ploda in ~~prirojenimi napakami~~ **malformacijami ploda**. Izpostavljenost mizoprostolu v prvem trimesečju je povezana z znatno povečanim tveganjem za dve prirojene napake: Möbiusovo sekvenco (tj. parezo kranialnih živcev VI in VII) ter terminalne transverzalne okvare udov. **Pri nosečnicah, izpostavljenih mizoprostolu v prvem trimesečju, so poročali o približno 3-krat večjem tveganju za malformacije v primerjavi s kontrolno skupino, kjer je incidenca znašala 2 %. Izpostavljenost mizoprostolu v prenatalnem obdobju je bila povezana zlasti z Möbiusovim sindromom (prirojeno paralizo obraza, ki povzroča hipomimijo in težave pri sesanju, požiranju ter premikanju oči, z okvarami udov ali brez njih), sindromom amnijskih trakov (deformacijami/amputacijami udov, zlasti ekvinovarusom, ahirijo, oligodaktilijo, palatoshizo itd.) in anomalijami osrednjega živčevja (anomalijami možganov in lobanje, kot so anencefalija, hidrocefalija, cerebelarna hipoplazija in okvare nevralne cevi).** Opazili so tudi druge okvare, vključno z artrogripozo.

Zato je treba upoštevati naslednje:

- ženske je treba seznaniti s tveganjem za teratogenost;

- če bolnica ne želi prekiniti nosečnosti po izpostavljenosti mizoprostolu *in utero*, je treba nosečnost skrbno spremljati z ultrazvočnimi preiskavami, pri čemer je treba posebno pozornost nameniti udom in glavi;

(...)

- Poglavje 4.8

Pogostnost neželenega učinka "prirojene napake" je treba spremeniti v pogostnost "**pogosti**", priporočeni izraz (PT – *Preferred Term*) pa je treba spremeniti v "**malformacije ploda**".

Pogostnost neželenega učinka "ruptura uterusu" je treba spremeniti v pogostnost "**redki**". Poleg tega je pod preglednico treba dodati referenco (**), skupaj z opisom:

****Po jemanju prostaglandinov v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti so občasno poročali o rupturi uterusu. Do rupture uterusu je prišlo zlasti pri mnogorodnicah ali ženskah z brazgotino zaradi carskega reza.**

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cytotec

Ne jemljite zdravila Cytotec:

• **če ste ženska v rodni dobi in ne uporabljate učinkovite kontracepcijske metode za preprečevanje zanositve** (za več informacij glejte poglavje "Nosečnost").

• če ste noseči ali poskušate zanositi **ali nimate negativnega testa nosečnosti**, saj zdravilo Cytotec lahko povzroči splav (za več informacij glejte poglavje "Nosečnost").

Opozorila in previdnostni ukrepi:

Pred začetkom jemanja zdravila Cytotec se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- **če ste noseči ali načrtujete zanositev (glejte spodnje podpoglavje "Nosečnost"). Zaradi tveganja za plod je treba zdravljenje z zdravilom X takoj prekiniti.**
- **če ste ženska v rodni dobi (glejte spodnje podpoglavje "Nosečnost"). Zaradi tveganja za plod je pomembno, da med jemanjem zdravila X uporabljate učinkovito kontracepcijo.**
-

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost:

Ne jemljite zdravila Cytotec, če ste noseči ali načrtujete zanositev. Zdravnik vas bo poučil o tem, kakšna so tveganja, če zanosite, saj zdravilo Cytotec lahko povzroči splav, prezgodnji porod ali prirojene napake. Nosečnosti, izpostavljene mizoprostolu v prvem trimesečju, so povezane s približno 3-krat večjim tveganjem za prirojene napake, zlasti paralizo obraza, okvare udov ter anomalije možganov in lobanje. Če ste zdravilu Cytotec izpostavljeni med nosečnostjo, se posvetujte z zdravnikom. Če se boste odločili, da nosečnosti ne boste prekinili, vas bo treba v obdobju pred porodom skrbno spremljati in opraviti več ultrazvočnih preiskav, pri katerih bo posebna pozornost namenjena udom in glavi.

4. Možni neželeni učinki

Resni neželeni učinki:

Pogosti:

prirojene napake (malformacije ploda). Če med zdravljenjem zanosite, takoj prenehajte jemati zdravilo Cytotec in se posvetujte z zdravnikom.

Redki:

raztrganje maternice (ruptura uterusu) po uporabi prostaglandinov v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti, zlasti pri ženskah, ki so že kdaj rodile ali imajo brazgotino zaradi carskega reza. Poiščite nujno zdravniško pomoč.

Neznana:

Prirojene napake

~~Raztrganje tkiv v maternici~~

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh februarja 2018
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	7. april 2018
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	6. junij 2018