

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 (ginekološka indikacija-prekinitev nosečnosti) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Po prekinitvi nosečnosti z mizoprostolom so obvezni kontrolni pregledi zaradi nevarnosti malformacij ploda v primeru neuspešne prekinitve nosečnosti in nadaljevanja nosečnosti. Pomembno je, da tako povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) kot tudi navodilo za uporabo (PL) vsebuje opozorila o pomembnosti teh kontrolnih pregledov.

Dokazano je, da je uporaba mizoprostola med nosečnostjo povezana z malformacijam ploda. V poglavju 4.6 veljavnega SmPC sta omenjena samo Moebisov sindrom (ohromelost obraza) in sindrom amnijskih ovojníc (različne deformacije udov). Med obdobjem intervala PSUR je bila objavljena največja kohortna študija (Auffret s sod. 2016) o tveganju za okvaro ploda po izpostavitvi mizoprostolu v prvem trimesečju nosečnosti. Od 183 primerov mizoprostolu izpostavljenih nosečnosti je prišlo do 4 obsežnih malformacij, ki so povezane s centralnim živčnim sistemom (hidrocefalus, encefalocela, cerebralna hipoplazija in sindrom motnje hipofize). Primeri motenj v centralnem živčnem sistemu so bili obravnavani tudi v preteklih študijah Vauzelle s sod., 2013, Barbero s sod., 2011, DalPizzol s sod., 2008 and Orioli s sod., 2000. Vzorec malformacij, opisan v poglavju 4.6 SmPC, je treba posodobiti na podlagi teh ugotovitev.

Kar zadeva posrednosti malformacij, študija Auffret s sod., 2016 potrjuje rezultate predhodnih prospektivnih epidemioloških študij; pogostosti malformacij so v istem redu velikosti (5.5% v študiji Auffret s sod. 2016; 4% v študiji Vauzelle s sod., 2013; 6.5% v študiji Barbero s sod., 2011; 4.2% v študiji Dal Pizzol s sod., 2008). Metaanaliza kombiniranih rezultatov študij je pokazala, da znaša razmerje obetov (OR) fetalnih malformacij 2,7 (95% interval zaupanja 1,54-4,74).

Izraz »malformacije ploda« je bolj ustrezen od izraza »prirojene napake«. Izraz »malformacije ploda« pokrije tako diagnozo tako v maternici kot tudi po porodu. Izraz »prirojene napake« pokrije le diagnozo po porodu.

Poleg tega je ena država članica predlagala dodatek izrazov »hipomimija, težave s sesanjem in požiranjem ter gibe oči«, ki so posledice Moebisovega sindroma. Odbor PRAC, da je to pomembna informacija za zdravstvene delavce in bolnike zato imetnik dovoljenja za promet zahteva, da se ta informacija vključi v poglavje 4.6. SmPC.

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 (ginekološka indikacija-prekinitev nosečnosti) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) mizoprostol (ginekološka indikacija-prekinitev nosečnosti) 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 (ginekološka indikacija-prekinitev nosečnosti), 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 4.4

Izpostavljenost ploda mizoprostolu ali mifepristonu poveča nevarnost za razvoj Moebiusovega sindroma in/ali sindroma amnijskih ovojnic in/ali anomalij centralnega živčnega sistema (glejte poglavje 4.6). Treba je razmisliti o drugem postopku prekinitve nosečnosti. V primeru nadaljevanja nosečnosti je treba v za to usposobljenih zdravstvenih ustanovah nosečnost skrbno spremljati z ultrazvokom.

- Poglavje 4.6

Neuspešna prekinitvev nosečnosti (nadaljevanje nosečnosti) Uporaba med nosečnostjo je bila povezana z **s 3-kratnim povečanjem tveganja za** prirojene okvare /malformacije ploda ob nadaljevanju nosečnosti po izpostavitvi mifepristonu in mizoprostolu ali samemu mizoprostolu, **v primerjavi s kontrolno skupino (približno 2 %)**. Prenatalna izpostavljenost mizoprostolu je bila povezana z Moebiusovim sindromom (prirojena ohromelost obraza, **kar vodi v hipomimijo, težave s sesanjem in požiranjem ter gibe oči**, z ali brez okvare udov) in s sindromom amnijskih ovojnic (deformacije udov/amputacije, še posebno kepasta noga, ahirija, oligodaktilija, zlasti pa volčje žrelo), **ter z anomalijami centralnega živčnega sistema (cerebralne in kranialne anomalije, kot so anencefalija, hidrocefalija, cerebralna hipoplazija, okvare nevralne cevi)**.

Ženske, ki razmišljajo o prekinitvi nosečnosti z zdravili, je treba natančno poučiti o nevarnostih za njihov zarodek, če bi bil splav neuspešen in če druga prekinitvev nosečnosti ne bi bila zaželena.

(...)

Če bolnica želi nadaljevati nosečnost, je treba nosečnost v za to usposobljenih zdravstvenih ustanovah podrobno spremljati z ultrazvokom, pri čemer se posebna pozornost posveča udom in glavi.

- Poglavje 4.8

Pogostnost neželenega učinka okvare ploda mora biti spremenjena v pogosti, in ključno besedo je potrebno spremeniti v **»malformacije ploda«**

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo X

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravstveni delavci morajo zagotoviti, da se zaradi tveganja za neuspešnost metode in zaradi prirojenih napak, ugotovljenih pri teh nadaljevanih nosečnostih, ženske obvesti o tveganju za teratogenost in da morajo priti na kontrolni pregled, kjer se preveri, ali je bil plod povsem izločen (glejte poglavje Nosečnost, dojenje in plodnost).

Nosečnost, dojenje in plodnost

Neuspešna prekinitvev nosečnosti (nadaljevanje nosečnosti) potem, ko ste vzeli zdravilo X po prvem zdravilu (mifepriston), je povezana s **3-kratnim povečanjem tveganja za** prirojene napake; **še posebej za paralizo obraza ter nepravilen razvoj glave in okončin.**

(...)

Če se odločite za nadaljevanje nosečnosti, je potrebno v za to usposobljeni zdravstveni ustanovi v času pred rojstvom izvajati skrben nadzor (prenatalni) in ponavljati preglede z ultrazvokom, pri tem pa posebno pozornost posvetiti okončinam in glavi.

- Poglavje 4. Možni neželeni učinki

Drugi neželeni učinki

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnic):

prirojene okvare (malformacije ploda)

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januarja 2018.
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	10. marec 2018
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	9. maj 2018