

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) misoprostolu (gynekologická indikace – ukončení těhotenství) byly přijaty tyto vědecké závěry:

Kontrolní návštěvy po lékařském ukončení těhotenství za použití misoprostolu se vzhledem k riziku malformací plodu v případě selhání metody a pokračujícího těhotenství považují za povinné. Je důležité, aby souhrn údajů o přípravku i příbalová informace obsahovaly dostatečná varování ohledně potřeby takových kontrolních návštěv.

Bylo zjištěno, že expozice misoprostolu během těhotenství může způsobovat řadu malformací plodu. V bodě 4.6 současného souhrnu údajů o přípravku jsou uváděny pouze Moebiov syndrom (paralýza n. facialis) a syndrom vrozených konstrikcí (syndrom amniových pruhů – různé vady končetin). Během daného intervalu publikovali Auffret et al., 2016, největší prospektivní kohortovou studii týkající se rizika malformací u plodů vystavených během prvního trimestru těhotenství misoprostolu. Ze 183 těhotenství vystavených misoprostolu byly zjištěny čtyři vážné malformace související s centrálním nervovým systémem (hydrocefalus, encefalokéla, cerebelární hypoplazie a syndrom přerušení stopky hypofýzy). Případy malformací centrálního nervového systému po expozici misoprostolu byly hlášeny i v minulosti ve studiích autorů Vauzelle et al., 2013, Barbero et al., 2011, Dal Pizzol et al., 2008, a Orioli et al., 2000. Charakteristiku malformací popsaných v bodě 4.6 souhrnu údajů o přípravku je třeba aktualizovat v souladu s těmito poznatky.

Pokud jde o frekvenci malformací, studie Auffret et al., 2016, potvrzuje výsledky předchozích prospektivních epidemiologických studií s četností malformací stejného řádu (5,5 % u Auffret et al., 2016, 4 % u Vauzelle et al., 2013, 6,5 % u Barbero et al., 2011, 4,2 % u Dal Pizzol et al., 2008). Metaanalýza daných kombinovaných studií zjistila poměr šancí (OR) malformací plodu 2,7 (95% interval spolehlivosti: 1,54–4,74).

Termín „malformace plodu“ je považován za vhodnější než „vrozené vady“. „Malformace plodu“ zahrnují diagnostiku in utero i post partum, zatímco „vrozené vady“ se vztahují pouze k poporodní diagnóze.

Jeden členský stát navíc navrhl doplnit „hypomimii, problémy se sáním a polykáním a pohyby očí“, což jsou důsledky Moebiova syndromu popsané u novorozenců. Výbor PRAC považuje tyto informace za důležité pro zdravotnické pracovníky i pacienty a schvaluje návrh držitele rozhodnutí o registraci zahrnout tyto informace do bodu 4.6 souhrnu údajů o přípravku.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se misoprostolu (gynekologická indikace – ukončení těhotenství) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících misoprostol (gynekologická indikace – ukončení těhotenství) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem misoprostolu (gynekologická indikace – ukončení těhotenství) nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby

zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé  
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku** (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

#### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.4

Expozice plodu misoprostolu nebo mifeprostonu zvyšuje riziko rozvoje Moebiova syndromu a/nebo syndromu vrozených konstrikcí (syndrom amniových pruhů) **a/nebo anomálií centrálního nervového systému (viz bod 4.6)**. Je třeba zvážit další zákrok ukončující těhotenství. Pokud bude těhotenství pokračovat, je třeba jej pečlivě sledovat pomocí ultrazvuku ve specializovaných centrech.

- Bod 4.6

**Selhání ukončení těhotenství (pokračující těhotenství) bylo spojeno s trojnásobně zvýšeným rizikem vrozených vad/malformací u pokračujícího** Pokračující těhotenství po užití ~~expozici~~ mifeprostonu a misoprostolu nebo ~~samotného~~ **samotnému** misoprostolu v těhotenství bylo sdruženo s vrozenými vadami/malformacemi **oproti kontrolní skupině (přibližně 2 %)**. Prenatální expozice misoprostolu je spojena **zejména** s Moebiovým syndromem (kongenitální paralýzou n. facialis **vedoucí k hypomimii, problémům se sáním a polykáním a pohyby očí,** s vadami končetin nebo bez nich) a se syndromem vrozených konstrikcí (syndrom amniových pruhů) (deformity končetin anebo amputace, mimo jiné zejména pes equinovarus, acheirie, oligodaktylie, rozštěp patra) **a s anomáliemi centrálního nervového systému (cerebrální a kraniální anomálie jako anencefalie, hydrocefalie, cerebelární hypoplazie, defekty neurální trubice)**.

Ženy uvažující o lékařském ukončení těhotenství musí být přesně informovány o rizicích pro plod v případě, že dojde k selhání při potratu a není žádoucí provedení dalšího zákroku vedoucího k ukončení těhotenství.

(...)

Pokud si pacientka bude přát, aby těhotenství pokračovalo, je třeba jej pečlivě sledovat pomocí ultrazvuku ve specializovaném centru a věnovat zvláštní pozornost končetinám **a hlavě**.

- Bod 4.8

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je u vrozených vad třeba změnit na **Časté** a preferovaný termín (PT) je třeba změnit na „**Malformace plodu**“.

#### **Příbalová informace**

- Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete X užívat

Upozornění a opatření

**Vzhledem k riziku selhání této metody a vrozeným vadám pozorovaným u těchto pokračujících těhotenství mají zdravotničtí pracovníci zajistit, aby byly pacientky informovány o riziku teratogenních účinků a aby byla naplánována následná kontrolní návštěva pro ověření, zda došlo k úplnému vypuzení zárodku (viz bod Těhotenství, kojení a fertilita).**

Těhotenství, kojení a fertilita

Pokud po užití přípravku X jako druhého přípravku po mifepristonu nedojde k ukončení těhotenství (pokud těhotenství pokračuje), dochází k **trojnásobnému zvýšení rizika** výskytu vrozených vad, **zejména obrny lícního nervu, vrozených vad hlavy a končetin**.

(...)

Pokud se rozhodnete v těhotenství pokračovat, je nutné pečlivé sledování před porodem a opakovaná ultrazvuková vyšetření se zvláštní pozorností věnovanou končetinám **a hlavě** na specializované klinice.

- Bod 4. Možné nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky:

**Časté (mohou se vyskytnout nejvýše u 1 osoby z 10):**

**vrozené vady (malformace plodu)**

### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2018
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	10. března 2018
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	9. května 2018