

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for misoprostol (gynækologisk indikation – svangerskabsafbrydelse) er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Opfølgende besøg efter medicinsk svangerskabsafbrydelse med misoprostol betragtes som obligatorisk på grund af risikoen for fostermisdannelser i tilfælde af metodefejl og fortsat graviditet. Det er vigtigt at både produktresuméet og indlægssedlen indeholder tilstrækkelige advarsler om behovet for sådanne opfølgende besøg.

Det er konstateret, at eksponering for misoprostol under graviditet kan forårsage en række fostermisdannelser. I pkt. 4.6 i det aktuelle produktresumé er kun nævnt Möbius' syndrom (facialisparese) og amnionbåndsyndrom (forskellige ekstremitetsdefekter). Under intervallet offentliggjorde Auffret et al. 2016 det største prospektive kohortestudie om risiko for misdannelser hos fostre, der har været eksponeret for misoprostol i graviditetens første trimester. Ud af 183 graviditeter, der var eksponeret for misoprostol, blev der identificeret fire større misdannelser, som havde relation til centralnervesystemet (hydrocephalus, encephalocoele, cerebellar hypoplasia og PSIS (pituitary stalk interruption syndrome)). Tilfælde af misdannelser i centralnervesystemet efter eksponering for misoprostol er tidligere rapporteret i studier af Vauzelle et al., 2013, Barbero et al., 2011, Dal Pizzol et al., 2008 og Orioli et al., 2000. Det mønster af misdannelser, der er beskrevet i pkt. 4.6 i produktresuméet, skal opdateres i overensstemmelse med denne viden.

Med hensyn til hyppigheden af misdannelserne bekræfter studiet, der er offentliggjort af Auffret et al., 2016, resultaterne af tidligere prospektive epidemiologiske studier med en misdannelsesrate i samme størrelsesorden (5,5 % i Auffret et al. 2016; 4 % i Vauzelle et al., 2013; 6,5 % i Barbero et al., 2011; 4,2 % i Dal Pizzol et al., 2008). En metaanalyse af de kombinerede studier afslørede en odds ratio (OR) af fostermisdannelser på 2,7 (95 % konfidensinterval: 1,54-4,74).

Udtrykket "fostermisdannelser" betragtes som mere passende end "fødselsdefekter". "Fostermisdannelser" dækker diagnoser både før og efter fødslen, hvorimod "fødselsdefekter" udelukkende er en efterfødselsdiagnose.

En medlemsstat foreslog desuden at tilføje "hypomimik, problemer med at sutte, synke og bevæge øjnene", som er neonatale konsekvenser, der er beskrevet i forbindelse med Möbius' syndrom. PRAC mener, at dette er vigtige oplysninger for lægefaglige personer og patienter og støtter MAH-forslaget om at medtage disse oplysninger i pkt. 4.6 i produktresuméet.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for misoprostol (gynækologisk indikation – svangerskabsafbrydelse) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder misoprostol (gynækologisk indikation – svangerskabsafbrydelse) forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende misoprostol (gynækologisk indikation – svangerskabsafbrydelse) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Hvis fosteret eksponeres for misoprostol eller mifepriston, øges risikoen for at udvikle Möbius' syndrom og/eller et amnionbåndsyndrom og/eller anomalier i centralnervesystemet (se pkt. 4.6). En anden metode til afbrydelse af graviditeten skal overvejes. Hvis graviditeten fortsættes, skal der udføres nøje kontroller med ultralydsscanning på specialcentre.

- Pkt. 4.6

~~Anvendelse under graviditet er blevet forbundet med~~ Manglende ophør af graviditet (fortsat graviditet) ~~medfødte skader/misdannelser, hvis bestående graviditeter blev eksponeret for mifepriston og misoprostol eller misoprostol alene,~~ en tredobbelt forøgelse af risikoen for ~~Prænatal eksponering over for misoprostol blevet forbundet med Möbius' syndrom (medfødt facialisparesse,~~ der fører til hypomimik, problemer med at sutte, synke og bevæge øjnene, med eller uden skader på lemmer) og med amnionbåndsyndrom (blandt andet deforme lemmer/amputationer, især klumpfod, akiri, oligodaktyli, ganespalte) og anomalier i centralnervesystemet (cerebrale og kraniale anomalier såsom anencephali, hydrocephali, cerebellar hypoplasia, neuralrørsdefekter).

Kvinder, der overvejer en medicinsk afbrydelse af graviditeten, skal rådgives præcist om risici for fosteret, hvis der ikke aborteres, og når en anden metode til afbrydelse af graviditeten ikke ønskes.

(...)

Hvis patienten ønsker at fortsætte graviditeten, skal graviditeten omhyggeligt overvåges med ultralydsscanning, med særlig hensyntagen til lemmerne og hovedet, på et specialiseret center.

- Pkt. 4.8

Hyppigheden af bivirkninger i form af fødselsdefekter skal ændres til almindelig, og den foretrukne term skal ændres til "foster misdannelser".

Indlægsseddel

- Pkt. 2. Det skal du vide, før du begynder at tage X

Advarsler og forsigtighedsregler

Der er risiko for, at metoden slår fejl, og at der ses misdannelser, hvis graviditeten fortsætter. Derfor skal sundhedspersonalet sikre, at patienter bliver informeret om risikoen for misdannelser hos fosteret. Desuden skal sundhedspersonalet sikre, at der planlægges en opfølgende konsultation for at kontrollere, at der ses en fuldstændig afstødning (se afsnittet Graviditet, amning og frugtbarhed).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis det mislykkes at afbryde graviditeten (og graviditeten fortsætter), når X er indtaget efter det første lægemiddel (mifepriston), er det blevet forbundet med **en tredobbelt forøgelse af risikoen for** medfødte skader, **især ansigtslammelse og misdannelser af hoved og lemmer.**

(...)

Hvis du beslutter dig for at fortsætte graviditeten, skal der udføres en nøje overvågning i løbet af graviditeten og gentagne ultralydsundersøgelser, med særligt fokus på lemmerne **og hovedet**, på en specialklinik.

- Pkt. 4. Bivirkninger

Andre bivirkninger:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

Medfødte skader (fostermisdannelser)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde januar 2018
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	10. marts 2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	9. maj 2018