

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Misoprostol (gynäkologische Indikation – Schwangerschaftsabbruch) wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Nach einem medikamentösen Schwangerschaftsabbruch mit Misoprostol sind Nachuntersuchungen obligatorisch, weil es ein Risiko für fötale Fehlbildungen beim Versagen dieser Methode und fortbestehender Schwangerschaft gibt. Es ist wichtig, dass sowohl die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) als auch die Packungsbeilage (Gebrauchsinformation) ausreichende Warnhinweise in Bezug auf die Notwendigkeit solcher Nachuntersuchungen enthält.

Es ist erwiesen, dass eine Misoprostol-Exposition während der Schwangerschaft eine Reihe von fötalen Fehlbildungen hervorrufen kann. In Abschnitt 4.6 der aktuellen Fachinformation werden nur das Möbius-Syndrom (Gesichtslähmung) und das Amnionbandsyndrom (verschiedene Gliedmaßenfehlbildungen) genannt. Während des Berichtszeitraums haben Auffret et al. im Jahr 2016 die größte prospektive Kohortenstudie über das Risiko fötaler Fehlbildungen bei Misoprostol-Exposition während des ersten Trimenons der Schwangerschaft veröffentlicht. Bei vier der 183 untersuchten Schwangerschaften, die Misoprostol ausgesetzt waren, wurden schwerwiegende Fehlbildungen des Zentralnervensystems festgestellt (Hydrozephalus, Enzephalozele, Hypoplasie des Kleinhirns, angeborene Variante des Pickardt-Syndroms („pituitary stalk interruption syndrome“ PSIS)). Auch in früheren Studien von Vauzelle et al. (2013), Barbero et al. (2011), Dal Pizzol et al. (2008) und Orioli et al. (2000) wurden bereits Fälle von Fehlbildungen des Zentralnervensystems nach Misoprostol-Exposition beschrieben. Die in Abschnitt 4.6 der Fachinformation beschriebenen Fehlbildungsmuster müssen angesichts dieser Erkenntnisse aktualisiert werden.

Die von Auffret et al. im Jahr 2016 veröffentlichte Studie bestätigt die Ergebnisse der früheren prospektiven epidemiologischen Studien in Bezug auf die Häufigkeit von Fehlbildungen, wobei die Fehlbildungsrate auch die gleiche Schweregradreihenfolge aufwies: 5,5 % bei Auffret et al. (2016), 4 % bei Vauzelle et al. (2013), 6,5 % bei Barbero et al. (2011), 4,2 % bei Dal Pizzol et al. (2008). Eine Metaanalyse der kombinierten Studien ergab eine Odds Ratio (OR) für fötale Fehlbildungen von 2,7 (95%-Konfidenzintervall: 1,54–4,74).

Die Bezeichnung „fötale Fehlbildungen“ wird als treffender erachtet als „Geburtsdefekte“. „Fötale Fehlbildungen“ deckt vor- und nachgeburtliche Diagnosen ab, während sich „Geburtsdefekte“ nur auf nachgeburtliche Diagnosen bezieht.

Des Weiteren schlug ein MS vor, „Hypomimie, Probleme beim Saugen, Schlucken und den Augenbewegungen“ hinzuzufügen, was die Folgen des Möbius-Syndroms bei Neugeborenen beschreibt. Das PRAC befindetet, dass dies eine wichtige Information für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patienten ist, und empfiehlt, dass der Vorschlag des Inhabers der Zulassung diese Information in Abschnitt 4.6 der Fachinformation einfügt.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Misoprostol (gynäkologische Indikation – Schwangerschaftsabbruch) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Misoprostol (gynäkologische Indikation –

Schwangerschaftsabbruch) enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll. Sofern weitere Arzneimittel, die Misoprostol (gynäkologische Indikation – Schwangerschaftsabbruch) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedstaaten und der Antragsteller/Inhaber der Zulassung diese CMDh-Position entsprechend berücksichtigen.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Eine Exposition des Fötus gegenüber Misoprostol oder Mifepriston erhöht das Risiko des Auftretens eines Möbius-Syndroms und/oder eines Amnionbandsyndroms und/oder Anomalien des Zentralnervensystems (siehe Abschnitt 4.6). Es sollte ein zweites Verfahren des Schwangerschaftsabbruchs erwogen werden. Im Falle der Fortsetzung der Schwangerschaft ist eine engmaschige Überwachung mittels Ultraschalluntersuchung in einer darauf spezialisierten Einrichtung zu veranlassen.

- Abschnitt 4.6

Ein misslungener Schwangerschaftsabbruch (fortbestehende Schwangerschaft) wurde mit einem im Vergleich zur Kontrollgruppe (etwa 2 %) dreifach erhöhten Risiko für Geburtsdefekte/Fehlbildungen bei fortbestehenden Schwangerschaften, die Mifepriston und Misoprostol oder nur Misoprostol exponiert waren, ~~wurden mit der Behandlung~~ in Verbindung gebracht. Insbesondere wurde eine pränatale Exposition gegenüber Misoprostol mit dem Möbius-Syndrom (angeborene Gesichtslähmung die zu Hypomimie, Problemen beim Saugen, Schlucken und den Augenbewegungen, mit oder ohne Fehlbildungen der Extremitäten) und dem Amnionband-Syndrom (Deformierungen der Extremitäten/Amputationen, insbesondere u. a. Klumpfuß, Acheirie, Olygodaktylie, Gaumenspalte) sowie Anomalien des Zentralnervensystems (zerebrale und kraniale Anomalien wie z. B. Anenzephalie, Hydrozephalus, Cerebellarhypoplasie, Neuralrohrdefekte) in Verbindung gebracht.

Frauen, die einen medikamentösen Schwangerschaftsabbruch in Erwägung ziehen, sollten genau über die Risiken für ihren Fötus aufgeklärt werden, falls der Schwangerschaftsabbruch fehlschlägt und ein zweites Verfahren für einen Schwangerschaftsabbruch nicht gewünscht ist.

(...)

Falls die Patientin die Fortsetzung ihrer Schwangerschaft wünscht, ist für eine engmaschige Ultraschallüberwachung der Schwangerschaft unter besonderer Beachtung der Gliedmaßen und des Kopfes in einer darauf spezialisierten Einrichtung zu sorgen.

- Abschnitt 4.8

Die Häufigkeit der Nebenwirkung Geburtsdefekte sollte in Häufig und der Preferred Term (PT/bevorzugte MedDRA-Terminologie) in „fötale Fehlbildungen“ geändert werden.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Angehörige von Gesundheitsberufen müssen sicherstellen, dass aufgrund des Risikos des Versagens dieser Methode und der Fehlbildungen, die bei den fortbestehenden

Schwangerschaften beobachtet wurden. Patientinnen über das Risiko der Teratogenität informiert werden, und dass eine Folgevisite eingeplant wird, um zu überprüfen, ob die Expulsion vollständig ist (siehe Abschnitt Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit).

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Ein fehlgeschlagener Schwangerschaftsabbruch (fortlaufende Schwangerschaft) nach der Einnahme von X nach dem ersten Arzneimittel (Mifepriston) wurde mit **einem dreifach erhöhten Risiko** von Geburtsfehlern, **insbesondere Gesichtslähmungen sowie Fehlbildungen an Kopf und Gliedmaßen**, in Verbindung gebracht.

(...)

Sollten Sie sich für die Fortsetzung der Schwangerschaft entscheiden, müssen während der Schwangerschaft sorgfältige Kontrollen und wiederholte Ultraschalluntersuchungen in einer Fachpraxis durchgeführt werden, bei denen den Gliedmaßen **und dem Kopf** besondere Aufmerksamkeit zu schenken ist.

- Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Weitere Nebenwirkungen:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

Geburtsfehler (fötale Fehlbildungen)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	10. März 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Zulassung):	9. Mai 2018