

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu dem/den PSUR(s) für Misoprostol (gynäkologische Indikation - Schwangerschaftsabbruch) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten über kardiovaskuläre Ereignisse (Herzstillstand, Myokardinfarkt und/oder Spasmen der Koronararterien und schwere Hypotonie) aus der Literatur, aus Spontanberichten einschließlich einiger Fälle mit engem zeitlichen Zusammenhang und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der federführende Mitgliedstaat einen Kausalzusammenhang zwischen der bestimmungsgemäßen Verwendung von Misoprostol (gynäkologische Indikation - Schwangerschaftsabbruch) und kardiovaskulären Ereignissen zumindest für möglich. Der federführende Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von misoprostolhaltigen Arzneimitteln (gynäkologische Indikation - Schwangerschaftsabbruch) entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) 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/der Arzneimittel(s), das/die Misoprostol enthält/enthalten (gynäkologische Indikation - Schwangerschaftsabbruch), vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

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

Ein Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden:

Kardiovaskuläre Risiken

Seltene, jedoch schwere kardiovaskuläre Zwischenfälle (**Herzstillstand**, Myokardinfarkt und/oder Spasmen der Koronararterien und schwere Hypotonie) sind nach ~~intravaginaler und intramuskulärer Verabreichung von hohen Dosen eines Prostaglandinanalogs, einschließlich~~ **Anwendung von** Misoprostol berichtet worden. Aus diesem Grunde sollten Frauen mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Frauen im Alter über 35 Jahre, die regelmäßig rauchen, Frauen mit Hyperlipidämie oder Diabetes) oder festgestellter kardiovaskulärer Erkrankung mit Vorsicht behandelt werden.

[...]

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Angaben unter der SOC Gefäßerkrankungen mit der Häufigkeit "selten" sollten geändert werden:

Gefäßerkrankungen: _

Seltene, jedoch schwere kardiovaskuläre Zwischenfälle (**Herzstillstand**, Myokardinfarkt und/oder Spasmen der Koronararterien und schwere Hypotonie) sind ~~überwiegend~~ nach Anwendung von ~~nicht-zugelassenen vaginalen Applikation von~~ Misoprostol berichtet worden.

Packungsbeilage

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Medikament Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für alle möglichen Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten:

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören:

- allergische Reaktion. Schwere Hautausschläge wie juckende rote Flecken, Blasen oder Läsionen.
- **kardiovaskuläre Zwischenfälle. Brustschmerzen, Atemnot, Verwirrtheit oder unregelmäßiger Herzschlag. Dies kann zu einem Herzstillstand führen.**

Weitere schwerwiegende Nebenwirkungen sind:

- ~~kardiovaskuläre Zwischenfälle, Brustschmerzen, Atemnot, Verwirrtheit oder unregelmäßiger Herzschlag.~~

- Fälle von schwerem oder tödlichem toxischem oder septischem Schock. Fieber mit Muskelschmerzen, Herzrasen, Schwindelgefühl, Durchfall, Erbrechen oder Schwächegefühl. [Diese Nebenwirkungen können auftreten, wenn Sie dieses Arzneimittel nicht oral einnehmen oder wenn Sie es später als 49 Tage nach dem ersten Tag Ihrer letzten Regelblutung für einen medizinischen Schwangerschaftsabbruch einnehmen.]

[...]

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	11. März 2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	09. Mai 2024