

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt misoprostolia (gynekologinen käyttöaihe – raskaudenkeskeytys) koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Seurantakäynnit ovat pakollisia misoprostolilla tehdyn lääkkeellisen raskaudenkeskeytyksen jälkeen sikiön epämuodostumiin liittyvän riskin vuoksi (raskaudenkeskeytyksen epäonnistuessa ja raskauden jatkuessa). On tärkeää, että sekä valmisteyhteenvedo että pakkausseloste sisältävät riittävät varoitukset seurantakäyntien tarpeesta.

Misoprostolille altistumisen raskauden aikana on todettu voivan aiheuttaa monenlaisia sikiön epämuodostumia. Nykyisen valmisteyhteenvedon kohdassa 4.6 mainitaan vain Moebiuksen oireyhtymä (synnynnäinen kasvohalvaus) ja amnionkourouma (erilaiset raajaepämuodostumat). Tutkimusryhmä Auffret et al. julkaisi vuonna 2016 tähän asti laajimman prospektiivisen kohorttitutkimuksen, joka koski misoprostolille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana altistumisesta johtuvia sikiövaurioita. Misoprostolille altistuneesta 183 sikiöstä tunnistettiin neljä merkittävää keskushermoston anomaliaa (hydrokefalia, enkefaloseele, pikkuaivojen hypoplasia, neuraaliputken häiriöt). Misoprostolille altistumisen aiheuttamista keskushermostovaurioista on raportoitu myös aiemmissa tutkimuksissa, joiden tekijät ovat Vauzelle et al., 2013, Barbero et al., 2011, Dal Pizzol et al., 2008 ja Orioli et al., 2000. Valmisteyhteenvedon kohdan 4.6 kuvaukset epämuodostumista on päivitettävä vastaamaan näitä tietoja. Tutkimusryhmän Auffret et al. vuonna 2016 julkaistu tutkimus vahvistaa aiempien prospektiivisten epidemiologisten tutkimusten tulokset ja osoittaa sikiövaurioiden määrän olevan samaa suuruusluokkaa kuin aikaisemmissa tutkimuksissa (5,5 % Auffret et al., 2016; 4 % Vauzelle et al., 2013; 6,5 % Barbero et al., 2011; 4,2 % Dal Pizzol et al., 2008). Kaikista tutkimuksista tehdyn meta-analyysin mukaan sikiövaurioiden kerroinsuhde oli 2,7 (95 %:n luotettavuusvälillä: 1,54–4,74).

Termi "sikiön epämuodostumat" on asianmukaisempi kuin "synnynnäinen epämuodostuma". "Sikiön epämuodostumat" -termi viittaa sekä kohdussa että synnytyksen jälkeen ilmenneisiin vaurioihin, kun taas "synnynnäinen epämuodostuma" viittaa vain syntymän jälkeen tehtyyn diagnoosiin.

Lisäksi yksi jäsenvaltio ehdotti, että kyseiseen kohtaan lisätään "ilmeettömyys, imemisen, nielemisen ja silmän liikkeiden ongelmat", jotka ovat Moebiuksen oireyhtymän oireita vastasyntyneellä. PRAC pitää tätä tietoa oleellisena terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille ja puoltaa myyntiluvan haltijan ehdotusta siitä, että tämä tieto lisätään valmisteyhteenvedon kohtaan 4.6.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Misoprostolia (gynekologinen käyttöaihe – raskaudenkeskeytys) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että misoprostolia (gynekologinen käyttöaihe – raskaudenkeskeytys) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisten turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin misoprostolia (gynekologinen käyttöaihe – raskaudenkeskeytys) sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuuden hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita ja hakijoita/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Sikiön misoprostoli- tai mifepristonialtistus lisää Moebiuksen oireyhtymän ja/tai amnionkurouman ja/tai keskushermoston anomalioiden riskiä (ks. kohta 4.6). Toista raskaudenkeskeytysmenetelmää on harkittava. Siinä tapauksessa, että raskaus jatkuu, vaaditaan tiivistä ultraääniseurantaa erikoisklinikoilla.

- Kohta 4.6

Raskauden keskeyttämisen epäonnistuttua (raskauden jatkuessa) mifepristoni- ja misoprostolialtistukseen tai pelkkään misoprostolialtistukseen on liittynyt kolminkertainen synnynnäisten vaurioiden/epämuodostumien riski verrattuna kontrolliryhmään (noin 2 %). Prenataaliseen misoprostolialtistukseen on liittynyt erityisesti Moebiuksen oireyhtymää (synnynnäinen kasvohalvaus ja sen seurauksena ilmeettömyyttä, imemisen, nielemisen ja silmän liikkeiden ongelmia, sekä mahdollisesti raajaepämuodostumia) sekä amnionkuroumaa (mm. raajaepämuodostumat/amputaatiot, erityisesti kampurajalka, käden/käsien puuttuminen, vajaasormisuus, kitalakihalkio) ja keskushermoston anomaliaita (aivojen ja kallon epämuodostumat, kuten anenkefalia, hydrokefalia, pikkuaivojen hypoplasia, neuraaliputken häiriöt).

Lääkkeellistä raskaudenkeskeytystä harkitseville naisille on kerrottava tarkoin sikiöön kohdistuvista riskeistä, jos abortti epäonnistuu eikä toinen raskaudenkeskeytys ole toivottavaa.

(...)

Jos potilas haluaa jatkaa raskauttaan, kohdun huolellinen kaikukuvaus, erityisesti raajojen ja pään osalta, on tehtävä erikoisklinikalla.

- Kohta 4.8

Haittavaikutusten esiintymistiheydeksi pitäisi vaihtaa Yleinen, ja niistä pitäisi käyttää suositeltavaa termiä "Sikiön epämuodostumat".

Pakkausseloste

- Kohta 2. 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Misoone-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

Koska on olemassa menetelmän pettämisen riski ja jatkuneissa raskauksissa on esiintynyt synnynnäisiä epämuodostumia, terveydenhuollon ammattilaisten pitää varmistaa, että potilaille kerrotaan sikiövaurion riskistä ja siitä, että seurantakäynti täytyy järjestää sen tarkistamiseksi, että sikiö on kokonaan poistunut (ks. kohta Raskaus, imetys ja hedelmällisyys).

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskauden keskeytyksen epäonnistumiseen (raskauden jatkumiseen) sen jälkeen, kun Misoone-valmistetta on otettu ensimmäisen lääkkeen (mifepristonin) jälkeen, on liittynyt **kolminkertainen synnynnäisten epämuodostumien riski**, erityisesti **kasvohalvauksen, pään ja raajojen epämuodostumien riski**.

(...)

Jos päätät jatkaa raskautta, sikiön tilaa ja erityisesti raajojen **ja pään** kehitystä on seurattava huolella ja toistuvien ultraäänitutkimuksin erikoisklinikalla.

- Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Muita haittavaikutuksia:

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

Synnynnäiset epämuodostumat (sikiön epämuodostumat)

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous tammikuussa 2018
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	10. maaliskuuta 2018
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus): ☐	9. toukokuuta 2018