

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor misoprostol (maagdarmstelsel-indicatie), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Teratogeniciteit is een belangrijk risico bij off-label gebruik van Cytotec. Aangezien off-label gebruik van Cytotec zeer vaak voorkomt, zijn gepaste waarschuwingen in de Samenvatting van de productkenmerken belangrijk om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in staat te stellen geïnformeerde beslissingen te nemen, niet alleen om blootstelling tijdens zwangerschap te voorkomen, maar ook in gevallen waarin blootstelling aan misoprostol tijdens de zwangerschap heeft plaatsgevonden. Om te proberen het risico tot een minimum te beperken en in overeenstemming met het resultaat van de eerder afgeronde procedure (PSUSA/00010354/201705) voor producten die misoprostol bevatten en die geïndiceerd zijn voor afbreken van zwangerschap, wordt derhalve in overeenstemming met de huidige kennis een aanpassing van de Samenvatting van de productkenmerken aanbevolen in de vorm van toevoeging van informatie over het risico van teratogeniciteit in verband met gebruik tijdens de zwangerschap. Als belangrijkste reden voor de aanpassing geldt de wetenschappelijke publicatie van Auffret *et al.* 2016, die het effect van blootstelling aan misoprostol tijdens vroege zwangerschappen op cerebrale afwijkingen bij de foetussen heeft onderbouwd, en die de resultaten van eerdere prospectieve epidemiologische onderzoeken heeft bevestigd door een percentage foetale misvormingen in dezelfde orde van grootte te vinden. Gedurende deze PSUSA zijn verschillende gevallen van uterusruptuur gerapporteerd, die zich allemaal bij off-label gebruik voordeden. Daarom beveelt het PRAC een aanpassing van de frequentie van de bijwerking van 'onbekend' naar 'zelden' aan en ook de toevoeging van een beschrijving van de bijwerking.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor misoprostol (maagdarmstelsel-indicatie) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) misoprostol (maagdarmstelsel-indicatie) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die misoprostol (maagdarmstelsel-indicatie) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.3

Een contra-indicatie dient als volgt te worden toegevoegd:

Misoprostol is gecontra-indiceerd:

- Bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4, 4.6 en 4.8)

- Bij vrouwen die zwanger zijn, bij wie zwangerschap niet is uitgesloten, of die zwanger willen worden, aangezien misoprostol tijdens de zwangerschap de tonus van de uterus verhoogt en contracties van de baarmoeder tijdens de zwangerschap opwekt, wat een gedeeltelijke of volledige uitdrijving van de producten van de conceptie tot gevolg kan hebben (zie rubriek 4.4, 4.6 en 4.8). Gebruik tijdens de zwangerschap is in verband gebracht met geboortefwijkingen.

- Rubriek 4.6

Een waarschuwing dient als volgt te worden aangepast:

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen voorafgaand aan de behandeling met Cytotec te worden geïnformeerd over het risico van teratogeniciteit. De behandeling mag niet worden gestart voordat een zwangerschap is uitgesloten, en vrouwen dienen volledig te worden geadviseerd over het belang van adequate anticonceptie terwijl ze een behandeling ondergaan. Als er een zwangerschap wordt vermoed, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Zwangerschap

Misoprostol is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn, omdat het contracties van de baarmoeder opwekt en in verband wordt gebracht met abortus, vroeggeboorte, vruchtdood en geboortefwijkingen **foetale misvormingen**. Blootstelling aan misoprostol tijdens het eerste trimester wordt in verband gebracht met een significant verhoogd risico op twee geboortefwijkingen: het syndroom van Möbius, d.w.z. verlamming van hersenzenuwen VI en VII, en terminale transversale afwijkingen aan de ledematen. **Bij zwangerschappen die tijdens het eerste trimester werden blootgesteld aan misoprostol, werd een ongeveer 3 keer zo hoog risico op misvormingen gerapporteerd, vergeleken met een incidentie van 2% bij de controlegroep. Prenatale blootstelling aan misoprostol is met name in verband gebracht met het syndroom van Möbius (aangeboren aangezichtsverlamming leidend tot hypomimie, problemen met zuigen, slikken en oogbewegingen, met of zonder ledemaatafwijkingen); amnionstrengsyndroom (misvormingen van ledematen/amputaties, voornamelijk klompvoet, acheirie, oligodactylie, gespleten verhemelte) en afwijkingen van het centraal zenuwstelsel (cerebrale en craniale afwijkingen zoals anencefalie, hydrocefalie, cerebellaire hypoplasie, neuraalbuisdefecten).** Daarnaast waren andere afwijkingen waargenomen, waaronder artrogrypose.

Bijgevolg:

- Vrouwen dienen te worden geïnformeerd over het risico van teratogeniciteit.
- Mocht de patiënte haar zwangerschap na blootstelling aan misoprostol in de baarmoeder willen voortzetten, dan moet een zorgvuldige bewaking van de zwangerschap met echografie worden uitgevoerd, met bijzondere aandacht voor de ledematen en het hoofd.
(...)

- Rubriek 4.8

De frequentie van de bijwerking geboortefwijkingen dient te worden veranderd in Vaak, en de voorkeursterm (PT) dient te worden veranderd in 'Foetale misvorming'.

De frequentie van de bijwerking uterusruptuur dient te worden veranderd in Zelden. Bovendien dient een verwijzing (**) te worden toegevoegd, samen met een beschrijving onder de tabel:

****Uterusruptuur is soms gerapporteerd na inname van prostaglandine tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap. Uterusrupturen deden zich vooral voor bij multipare vrouwen of bij vrouwen met een litteken als gevolg van een keizersnede.**

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

• **U bent een vrouw die zwanger kan worden en u gebruikt geen effectieve anticonceptiemethode om te voorkomen dat u zwanger wordt** (zie rubriek 'Zwangerschap' voor meer informatie).

• U bent zwanger of probeert zwanger te worden **of u heeft geen negatieve zwangerschapstest**. Misoprostol kan namelijk een miskraam veroorzaken (zie rubriek 'Zwangerschap' voor meer informatie).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt, als u

- **zwanger bent of zwanger wilt worden (zie rubriek 'Zwangerschap' hieronder). Vanwege het risico voor de foetus moet de behandeling met X onmiddellijk worden stopgezet.**
- **een vrouw bent die zwanger kan worden (zie rubriek 'Zwangerschap' hieronder). Vanwege het risico voor de foetus, is het belangrijk om effectieve anticonceptie te gebruiken terwijl u X inneemt.**
-

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u start met de behandeling.

Zwangerschap:

Neem Cytotec niet in als u zwanger bent of zwanger wilt worden. Uw arts zal u op de hoogte brengen van de risico's als u toch zwanger wordt, aangezien Cytotec een miskraam, vroeggeboorte of geboortefwijkingen kan veroorzaken. Zwangerschappen waarbij de vrouw misoprostol heeft ingenomen tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap zijn in verband gebracht met een ongeveer 3 keer hoger risico op geboortefwijkingen, met name aangezichtsverlamming, afwijkingen aan de ledematen, afwijkingen aan de hersenen en de schedel. Als u tijdens de zwangerschap Cytotec heeft ingenomen, neem dan contact op met uw arts. Als u beslist de zwangerschap voort te zetten, moeten een zorgvuldige prenatale bewaking en herhaalde echo-onderzoeken worden uitgevoerd, met bijzondere aandacht voor de ledematen en het hoofd.

4. Mogelijke bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen:

Vaak:

Geboortefwijkingen (foetale misvormingen). Als u tijdens de behandeling zwanger wordt, stop dan onmiddellijk met de inname van Cytotec en raadpleeg uw arts.

Zelden:

Scheuren van de baarmoeder (uterusruptuur) na toediening van prostaglandines na de derde maand van de zwangerschap, vooral bij vrouwen die eerder al eens bevallen zijn of met een litteken als gevolg van een keizersnede. Roep dringende medische hulp in.

Niet bekend:

Geboortefwijkingen

~~Scheuren van de weefsels in de baarmoeder~~

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Februari 2018, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	07 april 2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	06 juni 2018