

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 Risicobeadelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor misoprostol (gynaecologische indicatie - zwangerschapsafbreking), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Vervolgbezoeken na medicamenteuze zwangerschapsafbreking met misoprostol worden als verplicht beschouwd vanwege het risico op foetale misvormingen in geval van falen van de behandeling en voortdurende zwangerschap. Het is belangrijk dat zowel de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) als de bijsluiter (PIL) voldoende waarschuwingen bevatten over de noodzaak van dergelijke vervolgbezoeken.

Er is vastgesteld dat blootstelling aan misoprostol tijdens de zwangerschap uiteenlopende foetale misvormingen kan veroorzaken. In rubriek 4.6 van de huidige SmPC worden alleen het syndroom van Moebius (aangeboren gezichtsverlamming) en het amnionstrengsyndroom (diverse afwijkingen aan de ledematen) genoemd. Ondertussen hebben Auffret et al. in 2016 het grootste prospectieve cohortonderzoek gepubliceerd over het risico op misvormingen bij foetussen die gedurende het eerste trimester van de zwangerschap aan misoprostol zijn blootgesteld. Van de 183 zwangerschappen waarbij blootstelling aan misoprostol plaatsvond, werden 4 belangrijke misvormingen vastgesteld die gerelateerd waren aan het centrale zenuwstelsel (hydrocefalie, encefalokèle, cerebellaire hypoplasie en hypofysisch stengelonderbrekingssyndroom). Gevallen van afwijkingen van het centrale zenuwstelsel na blootstelling aan misoprostol zijn in het verleden ook gemeld in onderzoeken door Vauzelle et al., 2013, Barbero et al., 2011, Dal Pizzol et al., 2008, en Orioli et al., 2000. Het patroon van de misvormingen dat wordt beschreven in rubriek 4.6 van de SmPC dient te worden aangepast in overeenstemming met deze kennis.

Met betrekking tot de frequentie waarmee de misvormingen optreden, bevestigt het onderzoek gepubliceerd door Auffret et al., 2016 de resultaten van voorgaande prospectieve epidemiologische onderzoeken met een percentage misvormingen in dezelfde orde van grootte (5,5% bij Auffret et al. 2016; 4% bij Vauzelle et al., 2013; 6,5% bij Barbero et al., 2011; 4,2% bij Dal Pizzol et al., 2008). Uit een meta-analyse van de gecombineerde onderzoeken bleek een oddsratio (OR) van foetale misvormingen van 2,7 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,54-4,74).

De term “foetale misvormingen” wordt als passender beschouwd dan “aangeboren afwijkingen”. De term “foetale misvormingen” dekt zowel de diagnose in utero als post partum, terwijl “aangeboren afwijkingen” enkel naar een postpartumdiagnose verwijst.

Bovendien stelde een lidstaat de toevoeging “hypomimie, problemen met zuigen en slikken en oogbewegingen” voor. Dit zijn neonatale consequenties beschreven bij het syndroom van Moebius. Het PRAC vindt dit belangrijke informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten, en onderschrijft het voorstel van de houder van de handelsvergunning om deze informatie op te nemen in rubriek 4.6 van de SmPC.

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 (gynaecologische indicatie - zwangerschapsafbreking) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) misoprostol (gynaecologische indicatie - zwangerschapsafbreking)

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 (gynaecologische indicatie - zwangerschapsafbreking) 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 ~~doorgeslaagd~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Blootstelling van de foetus aan misoprostol of mifepriston verhoogt de kans op het ontstaan van het syndroom van Moebius en/of het amnionstrengsyndroom en/of afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.6). Het verrichten van een tweede zwangerschapsafbrekingsprocedure dient te worden overwogen. Indien de zwangerschap wordt voortgezet, moet deze in een specialistisch centrum aan de hand van echografisch onderzoek nauwlettend worden gecontroleerd.

- Rubriek 4.6

Het falen van de zwangerschapsafbreking (voortdurende zwangerschap) Gebruik tijdens de zwangerschap is in verband gebracht met een 3-voudig verhoogd risico op aangeboren afwijkingen/misvormingen bij voortgezette zwangerschappen waarbij blootstelling aan zowel mifepriston als misoprostol of uitsluitend misoprostol plaatsvond, in vergelijking met de controlegroep (ongeveer 2 %). In het bijzonder is pPrenatale blootstelling aan misoprostol is in verband gebracht met het syndroom van Moebius (aangeboren aangezichtsverlamming, leidend tot hypomimie, problemen met zuigen en slikken en oogbewegingen, met of zonder afwijkingen van de ledematen) en het amnionstrengsyndroom (misvorming/amputatie van ledematen, in het bijzonder klompvoet, acheirie, oligodactylie, schisis) en afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (cerebrale en craniale afwijkingen zoals anencefalie, hydrocefalie, cerebellaire hypoplasie, zenuwbuisdefecten).

Vrouwen die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking overwegen, dienen uitvoerig te worden voorgelicht over de risico's voor hun foetus in het geval geen abortus plaatsvindt en een tweede zwangerschapsafbrekingsprocedure niet gewenst is.

(...)

dat indien de patiënte haar zwangerschap toch wil voortzetten, de zwangerschap in een specialistisch centrum aan de hand van echografisch onderzoek nauwlettend moet worden gecontroleerd, waarbij in het bijzonder zal worden gelet op de ledematen en het hoofd.

- Rubriek 4.8

De frequentie van de bijwerking "aangeboren afwijkingen" dient te worden gewijzigd in vaak en de voorkeursterm (PT) dient te worden gewijzigd in "foetale misvormingen".

Bijsluiter

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Zorgverleners moeten ervoor zorgen dat patiënten, vanwege het risico van falen van de methode en de aangeboren afwijkingen die bij deze voortgezette

zwangerschappen worden waargenomen, worden geïnformeerd over het risico van afwijkingen bij het ongeboren kind door blootstelling van de moeder aan een bepaalde stof (teratogeniciteit) en dat een controlebezoek moet worden gepland om te controleren of de vrucht volledig is afgedreven (zie rubriek “Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid”).

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Het niet slagen van de zwangerschapsafbreking (zwanger blijven) na het innemen van MisoOne volgend op de inname van het eerste middel van de behandeling (mifepriston) is in verband gebracht met **een drie keer zo hoog risico op** aangeboren afwijkingen, **in het bijzonder gezichtsverlamming en misvormingen van het hoofd en de ledematen.**

(...)

Als u er dan voor kiest om toch zwanger te blijven, zal u tijdens uw zwangerschap nauwlettend in de gaten moeten worden gehouden en meerdere keren echo-onderzoek moeten laten doen. Hierbij zal vooral worden gelet op de armen, ~~de~~ **en** benen **en het hoofd** van het ongeboren kind. Dit onderzoek zal in een gespecialiseerde kliniek gedaan moeten worden.

- Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

Andere bijwerkingen:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

Aangeboren afwijkingen (foetale misvormingen)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2018, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	10 maart 2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	9 mei 2018