

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) van de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor misoprostol (gynaecologische indicatie – zwangerschapsafbreking), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over cardiovasculaire voorvallen (hartstilstand, myocardinfarct en/of coronaire vaatspasmen en ernstige hypotensie) in de literatuur, uit spontane meldingen waaronder enkele gevallen met een nauw tijdsverband, en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme is de leidende lidstaat van het PRAC tot de conclusie gekomen dat een causaal verband tussen het on-labelgebruik van misoprostol (gynaecologische indicatie - zwangerschapsafbreking) en cardiovasculaire voorvallen op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. De leidende lidstaat heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die misoprostol bevatten (gynaecologische indicatie - zwangerschapsafbreking) dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

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 bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) adviseert om de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

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 samenvatting van de productkenmerken (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Sectie 4.4

Eén waarschuwing dient als volgt te worden aangepast

Cardiovasculair risico

Er zijn zelden voorkomende maar ernstige cardiovasculaire voorvallen (**hartstilstand**, myocardinfarct en/of coronaire vaatspasmen en ernstige hypotensie) gemeld na **het gebruik van** ~~intravaginale en intramusculaire toediening van een hoge dosis prostaglandineanalog, waaronder misoprostol~~. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het behandelen van vrouwen met risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen (bijv. leeftijd >35 jaar in combinatie met langdurig roken, hyperlipidemie, diabetes) of een vastgestelde cardiovasculaire aandoening.

[...]

- Sectie 4.8

De volgende informatie bij de systeem/orgaanklasse (SOC) bloedvataandoeningen met de frequentie "zelden" moet worden gewijzigd:

Bloedvataandoeningen

Er zijn zelden voorkomende maar ernstige cardiovasculaire voorvallen (**hartstilstand**, myocardinfarct en/of coronaire vaatspasmen en ernstige hypotensie) gemeld, ~~voornamelijk~~ na toediening van misoprostol tabletten ~~via de niet-geregistreerde, vaginale toedieningsweg~~.

Bijsluiter

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De volgende bijwerkingen zouden kunnen optreden:

[...]

Ernstige bijwerkingen zijn onder andere:

- allergische reacties: hevige huidreacties, bijvoorbeeld jeukende rode vlekjes, blaasjes of beschadigde plekken op de huid.
- **cardiovasculaire voorvallen: pijn op de borst, moeite met ademen, verwardheid of een onregelmatige hartslag. Dit kan leiden tot een hartstilstand.**

Andere ernstige bijwerkingen zijn:

- ~~cardiovasculaire voorvallen: pijn op de borst, moeite met ademen, verwardheid of een onregelmatige hartslag;~~
- gevallen van ernstige of fatale toxische of septische shock: koorts met spierpijn, versnelde hartslag, duizeligheid, diarree, overgeven of een gevoel van slaperigheid

Deze bijwerkingen kunnen ontstaan als u dit geneesmiddel voor medicamenteus afbreken van een zwangerschap niet via de mond inneemt of als u het meer dan 49 dagen na de eerste dag van uw laatste menstruatie inneemt.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling	Januari 2024, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11 maart 2024
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 2024