

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for misoprostol (gastrointestinal indikasjon), er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Teratogenisitet er en viktig risiko knyttet til bruk av Cytotec utenfor godkjent indikasjon. Siden bruk av Cytotec utenfor godkjent indikasjon er svært utbredt, er det viktig å ha hensiktsmessige advarsler i preparatomtalen for at helsepersonell skal kunne ta velbegrunnede beslutninger, ikke bare for å unngå eksponering i løpet av svangerskapet, men også i tilfeller der misoprostoleksponering har forekommet under svangerskapet. Derfor, som et risikominimeringstiltak, og i tråd med konklusjonen fra den tidligere avsluttede prosedyren (PSUSA/00010354/201705) for legemidler som inneholder misoprostol og som skal brukes til å avslutte et svangerskap, er det anbefalt å oppdatere preparatomtalen ved å legge til informasjon om risikoen for teratogenisitet knyttet til bruk under svangerskapet som er i samsvar med gjeldende kunnskap.

Denne oppdateringen baserer seg primært på den vitenskapelige publikasjonen til Auffret et al. i 2016 som støttet funn på effekten av misoprostoleksponering i tidlig svangerskap på cerebrale anomalier i fetuset, og som bekreftet resultatene fra tidligere prospektive epidemiologiske studier, ved at man fant en hyppighet av føtal malformasjon i samme størrelsesorden. Flere tilfeller av uterusruptur er rapportert i løpet av denne PSUSA-en, og alle oppsto ved bruk utenfor godkjent indikasjon. Derfor anbefaler PRAC at frekvensen av bivirkninger oppdateres fra "Ikke kjent" til "Sjeldne" og at det legges til en beskrivelse av bivirkningen.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for misoprostol (gastrointestinal indikasjon) mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder misoprostol (gastrointestinal indikasjon) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder misoprostol (gastrointestinal indikasjon) er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Pkt. 4.3

En kontraindikasjon skal tilføyes som følger:

Misoprostol er kontraindisert:

– Hos kvinner i fertil alder som ikke bruker effektive prevensjonsmidler (se pkt. 4.4, 4.6 og 4.8)

– Hos gravide, eller dersom graviditet ikke er utelukket, og hos kvinner som planlegger å bli gravide, da misoprostol gir økt uterin tonus og uteruskontraksjoner, som kan medføre en partiell eller fullstendig abort (se pkt. 4.4, 4.6 og 4.8). Bruk under graviditet har vært assosiert med fosterskader.

- Pkt. 4.6

En advarsel skal oppdateres som følger:

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal før behandling med Cytotec informeres om risikoen for teratogenisitet. Behandlingen skal ikke initieres før en eventuell graviditet er utelukket, og kvinner må få full rådgivning om hvor viktig det er å bruke egnede prevensjonsmidler under behandlingen. Hvis det er mistanke om graviditet, skal legemidlet seponeres umiddelbart (se pkt. 4.3 og 4.4).

Graviditet

Misoprostol er kontraindisert ved graviditet da det kan indusere uteruskontraksjoner og er assosiert med abort, prematur fødsel, fosterdød og ~~fødselsdefekter~~ **misdannelser hos fostre**. Eksponering for misoprostol i første trimester er assosiert med en betydelig økt risiko for to typer fødselsdefekter: Möbius sekvens, dvs. lammelser i hjernenerve VI og VII, og terminale transverse defekter i lemmer. **Det er rapportert ca. 3 ganger økning i risiko for misdannelser ved eksponering av misoprostol i første trimester av et svangerskap, sammenlignet med forekomsten i kontrollgruppen på 2 %.** Prenatal eksponering for misoprostol har særlig vært assosiert med **Möbius syndrom (medfødte ansiktsslammelser som fører til hypomimi, problemer med suging og svelging og øyebevegelser, med eller uten misdannelser i armer og bein); amnionbånd syndrom (blant annet misdannelser i armer og bein/amputasjoner, spesielt klumpfot, medfødt mangel på hånd/hender (acheiri), for få fingre eller tær (oligodaktyli) og ganespalte) og anomalier i sentralnervesystemet (cerebrale og kraniale misdannelser som anencefali, hydrocefali, cerebellær hypoplasi, nevrallrørmisdannelser).** Andre misdannelser, inklusiv artrogrypose har blitt observert.

Følgelig:

– Kvinner skal informeres om risikoen for teratogenisitet.

– Hvis pasienten ønsker å fortsette svangerskapet etter eksponering for misoprostol *in utero*, må svangerskapet følges tett ved hjelp av ultralyd med spesielt fokus på armer, bein og hode.

(...)

- Pkt. 4.8

Frekvensen av bivirkninger knyttet til fødselsdefekter bør endres til **Vanlige**, og den foretrukne termen bør endres til **“misdannelse hos foster”**.

Frekvensen av bivirkningen uterusruptur bør endres til **Sjeldne**. Videre bør det legges til en referanse (******) sammen med en beskrivelse under tabellen:

****Uterusruptur er rapportert som en mindre vanlig bivirkning etter prostaglandininntak i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Uterusruptur oppsto spesielt hos kvinner som har født tidligere eller hos kvinner med arr etter keisersnitt.**

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du tar Cytotec

Bruk ikke Cytotec dersom du:

- **er kvinne i fertil alder og ikke bruker en effektiv prevensjonsmetode for å unngå å bli gravid** (se avsnittet “Graviditet” for ytterligere informasjon).

- er gravid eller prøver å bli gravid **eller ikke har fått et negativt svar på graviditetstesten**, fordi det kan føre til abort (se avsnittet “Graviditet” for ytterligere informasjon).

Advarsler og forsiktighetsregler:

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Cytotec, dersom du

- **er gravid eller planlegger å bli gravid (se punktet “Graviditet” nedenfor). Behandlingen med X må avbrytes umiddelbart på grunn av risikoen for fosteret.**
- **er en kvinne i fertil alder (se punktet “Graviditet” nedenfor). Det er viktig å bruke effektive prevensjonsmidler når du tar X på grunn av risikoen for fosteret.**

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du starter denne behandlingen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid.

Graviditet:

Du må ikke ta Cytotec hvis du er gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil gjøre deg oppmerksom på risikoene hvis du blir gravid, fordi Cytotec kan føre til abort, for tidlig fødsel eller fosterskader. Eksponering for misoprostol i løpet av det første tre månedene (første trimester) av et svangerskap har vært assosiert med cirka 3 ganger økning i risiko for fosterskader, særlig ansiktslammelser, misdannelser i armer og bein, samt misdannelser i hjernen og i kraniet. Rådfør deg med lege hvis du blir eksponert for Cytotec under svangerskapet. Hvis du bestemmer deg for å fortsette med svangerskapet, må du følges opp med nøye overvåking og flere ultralydundersøkelser under svangerskapet med spesielt fokus på fosterets armer, bein og hode.

4. Mulige bivirkninger

Alvorlige bivirkninger:

Vanlige:

Fosterskader (misdannelser hos fosteret). Hvis du blir gravid under behandlingen, må du slutte å ta Cytotec umiddelbart og ta kontakt med lege.

Sjeldne:

Revning av livmoren (uterusruptur) etter inntak av prostaglandiner i andre eller tredje trimester av svangerskapet, hovedsakelig hos kvinner med har født tidligere eller med arr fra keisersnitt. Oppsøk lege umiddelbart.

Ikke kjent:

~~Fødselsskader~~

~~Revning av vev i livmoren~~

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Februar 2018 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	7. april 2018
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	6. juni 2018