

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 (gynekologisk indikasjon – svangerskapsavbrudd) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Oppfølgingsbesøk etter medikamentelt svangerskapsavbrudd med misoprostol er obligatorisk på grunn av risikoen for føtale misdannelser i tilfeller av mislykket prosedyre og fortsatt graviditet. Det er viktig at både preparatomtalen og pakningsvedlegget inneholder tilstrekkelig informasjon om behovet for slike oppfølgingsbesøk.

Det er fastslått at eksponering for misoprostol under svangerskapet kan forårsake en rekke føtale misdannelser. I avsnitt 4.6 i den nåværende preparatomtalen er bare Møbius syndrome (ansiktslammelse) og fostervannssyndrom (ulike defekter på lemmer) nevnt. I mellomtiden har Auffret et al. 2016 publisert den til nå største prospektive kohortstudien om risikoen for misdannelser av foster som eksponeres for misoprostol i løpet av svangerskapets første trimester. Av 183 svangerskap som ble eksponert for misoprostol, ble det identifisert fire større misdannelser relatert til sentralnervesystemet (hydrocefalus, encephalocoele, hypoplasi i lillehjernen og nevralrørsdefekter). Tilfeller av misdannelser i sentralnervesystemet etter eksponering for misoprostol er også rapportert tidligere i studier av Vauzelle et al., 2013, Barbero et al., 2011, Dal Pizzol et al., 2008 og Orioli et al., 2000. Mønsteret av misdannelser beskrevet i avsnitt 4.6 i preparatomtalen bør oppdateres i samsvar med denne kunnskapen.

Med hensyn til frekvensen av misdannelsene bekrefter studien publisert av Auffret et al, 2016 resultatene av tidligere prospektive epidemiologiske studier med en forekomst av misdannelser i samme størrelsesorden (5,5 % i Auffret et al. 2016; 4 % i Vauzelle et al., 2013; 6,5 % i Barbero et al., 2011; 4,2 % i Dal Pizzol et al., 2008). En metaanalyse av de kombinerte studiene påviste en odds ratio (OR) for føtale misdannelser på 2,7 (95 % konfidensintervall: 1,54–4,74).

Begrepet "føtale misdannelser" anses mer passende enn "fødselsdefekter". "Føtale misdannelser" omfatter diagnoser både i livmoren og etter fødselen, mens "fødselsdefekter" utelukkende dekker postpartum-diagnoser.

I tillegg foreslo et medlem å legge til "hypomimi, problemer med suging, svelging og øyebevegelser" som er neonatale konsekvenser beskrevet i forbindelse med Møbius syndrom. PRAC anser at dette er viktig informasjon for helsepersonell og pasienter og godkjenner MAH-forslaget om å inkludere denne informasjonen i avsnitt 4.6 i preparatomtalen.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

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

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder misoprostol (gynekologisk indikasjon – svangerskapsavbrudd), er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer 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

- Avsnitt 4.4

Fosterets eksponering for misoprostol eller mifepriston øker risikoen for å utvikle Møbius syndrom og/eller et fostervannssyndrom og/eller anomali i sentralnervesystemet (se pkt. 4.6). Et ytterligere svangerskapsavbrudd skal vurderes. Ved videreføring av svangerskapet må svangerskapet overvåkes nøye med ultralyd hos spesialist.

- Avsnitt 4.6

Mislykket medikamentelt svangerskapsavbrudd (fortsatt svangerskap) ~~Bruk under graviditet~~ har vært forbundet med 3 ganger økt risiko for misdannelser ved eksponering for mifepriston og misoprostol eller misoprostol alene, sammenlignet med kontrollgruppen (ca. 2 %). Prenatal eksponering for misoprostol har spesielt vært forbundet med Møbius syndrom (medfødt ansiktsslammelse som fører til hypomimi, problemer med suging, svelging og øyebevegelser, med eller uten defekte lemmer) og med fostervannssyndrom (deformerte lemmer/amputasjoner, spesielt klumpfot, acheiria, oligodaktyli, ganespalte) og anomali i sentralnervesystemet (cerebral og kranial anomali, som anencefali, hydrocefalus, hypoplasi i lillehjernen, nevralrørsdefekter).

Kvinner som vurderer medikamentelt svangerskapsavbrudd skal informeres grundig om risiko for fosteret ved en mislykket abort og annen metode for svangerskapsavbrudd ikke er ønskelig.

(...)

Dersom pasienten ønsker å fortsette svangerskapet, må svangerskapet overvåkes nøye med ultralyd hos spesialist, med spesiell oppmerksomhet rettet mot lemmene og hodet.

- Avsnitt 4.8

Frekvensen av bivirkningen føtale misdannelser bør endres til Vanlig, og den foretrukne termen "føtale misdannelser" bør gjennomgående erstatte den tidligere brukte "fødselsdefekter".

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2. Hva du må vite før du bruker Misoone

Advarsler og forsiktighetsregler

Helsepersonell må, på grunn av risiko for mislykket svangerskapsavbrudd etter inntak av dette legemidlet og misdannelser sett hos nyfødte ved fortsatt graviditet, påse at pasienten blir informert om risiko for misdannelser, og at en oppfølgingstid settes opp for å kontrollere at utdrivelsen (aborten) er fullstendig (se avsnittet Graviditet, amming og fertilitet).

Graviditet, amming og fertilitet

Mislykket svangerskapsavbrudd (fortsatt graviditet) etter inntak av Misoone, etter først å ha inntatt annet legemiddel (mifepriston), har vært forbundet med **3 ganger økt risiko for misdannelser, spesielt ansiktslammelser og misdannelser i hode, armer og bein.**

(...)

Dersom du bestemmer deg for å fortsette svangerskapet, må svangerskapet overvåkes nøye og gjentatte ultralydundersøkelser gjennomføres av spesialist, som sjekker armer, bein **og hode** spesielt nøye.

- Avsnitt 4. Mulige bivirkninger

Andre bivirkninger:

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 brukere):

Fødselsdefekter (føtale misdannelser)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Januar 2018 CMDh-møte
Oversettelse av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	10. mars 2018
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	9. mai 2018