

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för misoprostol (gastrointestinal indikation) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Teratogenicitet är en viktig risk vid användning av Cytotec utanför de godkända indikationerna. Eftersom sådan ej godkänd användning av Cytotec är mycket vanlig är det viktigt att det finns ändamålsenliga varningar i produktresumén för att hälso- och sjukvårdspersonal ska kunna fatta informerade beslut, inte bara för att undvika exponering under graviditet utan även i de fall en gravid kvinna har exponerats för misoprostol. Som riskminimeringsåtgärd och i linje med resultatet av ett tidigare avslutat förfarande (PSUSA/00010354/201705) som gällde misoprostolinnehållande produkter indicerade för att avbryta graviditet, rekommenderas en översyn av produktresumén med syfte att lägga till information om vad man i nuläget känner till om risken för teratogenicitet vid användning under graviditet. Till grund för uppdateringen ligger främst den vetenskapliga publikationen av Auffret et al. 2016, som ger stöd för att misoprostolexponering under tidig graviditet har effekter som hjärnmissbildningar hos fostret, och som bekräftade resultaten av tidigare prospektiva epidemiologiska studier genom att finna en frekvens av fostermissbildningar i samma storleksordning. Flera fall av uterusruptur har rapporterats under denna PSUSA, samtliga vid ej godkänd användning. PRAC rekommenderar därför att biverkningsfrekvensen uppdateras från ”Ingen känd frekvens” till ”Sällsynt” och att en beskrivning av biverkningen läggs till.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för misoprostol (gastrointestinal indikation) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller misoprostol (gastrointestinal indikation) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller misoprostol (gastrointestinal indikation) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.3

En kontraindikation ska läggas till enligt följande:

Misoprostol är kontraindicerat:

- hos fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel (se avsnitt 4.4, 4.6 och 4.8)

- till gravida kvinnor, eller till kvinnor hos vilka graviditet inte har uteslutits eller kvinnor som planerar att bli gravida, eftersom misoprostol ökar livmoderns tonus och kontraktioner under graviditet, vilket kan leda till partiellt eller fullständigt missfall (se avsnitt 4.4, 4.6 och 4.8). Användning under graviditet har satts i samband med missbildningar.

- Avsnitt 4.6

En varning ska ändras enligt följande:

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste informeras om risken för teratogenicitet innan de behandlas med Cytotec. Behandling får inte sättas in förrän graviditet har uteslutits och kvinnor ska få fullständig information om vikten av att använda adekvat preventivmedel under behandlingstiden. Vid misstanke om graviditet måste behandlingen avbrytas omedelbart (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Graviditet

Misoprostol är kontraindicerat till gravida kvinnor eftersom det inducerar livmoderkontraktioner och associeras med missfall, för tidig födsel, fosterdöd och födelsedefekter **fostermissbildningar**. Exponering för misoprostol under den första trimestern är associerad med en signifikant ökad risk för två födelsedefekter: Möbius sekvens (dvs. förlamning av kranialnerv VI och VII) och extremitetsmissbildningar av typen TTLD (terminal transverse limb defect). **En ungefär tre gånger högre risk för missbildningar rapporterades för graviditeter exponerade för misoprostol under den första trimestern, i jämförelse med en kontrollgrupp där incidensen var 2 %. I synnerhet har prenatal exponering för misoprostol associerats med Möbius syndrom (medfödd ansiktsförlamning som leder till hypomimik, svårigheter att suga och svälja och utföra ögonrörelser, med eller utan extremitetsmissbildning); amnionbandsyndrom (extremitetsmissbildningar/amputationer, i synnerhet klumpfot, akiri, oligodaktyli, gomspalt bland annat) samt missbildningar i centrala nervsystemet (cerebrala och kraniala missbildningar som anencefali, hydrocefalus, cerebellär hypoplasia och neuralrörsdefekter).** Andra defekter såsom artrogrypos har observerats.

Följaktligen:

- Kvinnor ska informeras om risken för teratogenicitet.

- Om patienten inte vill avbryta sin graviditet efter exponering för misoprostol in utero måste en noggrann ultraljudsundersökning av graviditeten göras, med särskild uppmärksamhet på fostrets extremiteter och huvud.

(...)

- Avsnitt 4.8

Frekvensen för biverkningen födelsedefekter ska ändras till **Vanlig** och rekommenderad term ska ändras till **”Fostermissbildning”**.

Frekvensen för biverkningen uterusruptur ska ändras till Sällsynt. Dessutom ska en hänvisning (**) läggas till tillsammans med en beskrivning nedanför tabellen:

****Uterusruptur har rapporterats som mindre vanlig efter prostaglandinintag under graviditetens andra eller tredje trimester. Uterusrupturer inträffade främst hos multipara kvinnor eller kvinnor med ärr efter kejsarsnitt.**

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du använder Cytotec

Använd inte Cytotec:

• **om du är fertil kvinna och inte använder effektivt preventivmedel för att undvika graviditet** (se avsnittet "Graviditet" för ytterligare information).

• om du är gravid eller försöker bli gravid **eller inte har ett negativt graviditetstest**, eftersom behandlingen kan orsaka missfall (se avsnittet "Graviditet" för ytterligare information).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Cytotec:

- **om du är gravid eller planerar att bli gravid (se avsnittet "Graviditet" nedan). På grund av risken för fostret måste behandlingen med X avbrytas omedelbart.**
- **om du är fertil kvinna (se avsnittet "Graviditet" nedan). På grund av risken för fostret är det viktigt att du använder effektivt preventivmedel medan du tar X.**
-

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, måste du rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Ta inte Cytotec om du är gravid eller planerar att bli gravid. Din läkare kommer att informera dig om riskerna om du skulle bli gravid eftersom Cytotec kan orsaka missfall, för tidig födsel och fostermissbildningar. Vid graviditeter där kvinnan tagit misoprostol under de första tre månaderna (den första trimestern) har man sett en ungefär tre gånger så stor ökning av fostermissbildningar, särskilt ansiktsförlamning, och missbildning i armar ben och huvud. Om du exponeras för Cytotec under graviditeten ska du tala med din läkare. Om du bestämmer dig för att inte avbryta graviditeten måste du övervakas noga och upprepade ultraljudsundersökningar måste göras, med särskild uppmärksamhet riktad mot barnets ben, armar och huvud.

4. Eventuella biverkningar

Allvarliga biverkningar:

Vanliga:

Födelsedefekter (fostermissbildningar). Om du blir gravid under behandlingen måste du omedelbart sluta ta Cytotec och söka läkare.

Sällsynta:

Bristning i livmoderväggen (uterusruptur) efter intag av prostaglandiner under andra eller tredje trimestern under en graviditet, främst hos kvinnor som tidigare fått barn eller har genomgått kejsarsnitt. Sök vård omedelbart.

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

~~Födelsedefekter~~

~~Bristningar i livmodern~~

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Februari 2018 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	07 april 2018
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	06 juni 2018