

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 (gynekologisk indikation – avbrytande av graviditet) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Det ska vara obligatoriskt med uppföljningsbesök efter medicinskt avbrytande av graviditet med misoprostol p.g.a. risken för fostermissbildningar om metoden misslyckas och graviditeten fortskrider. Det är viktigt att både produktresumén och bipacksedeln innehåller tillräckliga varningar angående behovet av sådana uppföljningsbesök.

Det är fastslaget att exponering för misoprostol under graviditeten kan orsaka en rad olika fostermissbildningar. I avsnitt 4.6 i den aktuella produktresumén nämns enbart Möbius syndrom och amnionbandsyndrom (olika defekter i extremiteter). I mellantiden har Auffret et al. 2016 publicerat den största prospektiva kohortstudien om risken för missbildningar hos foster som utsatts för misoprostol under graviditetens första trimester. Av 183 graviditeter som exponerats för misoprostol identifierades fyra större missbildningar kopplade till centrala nervsystemet (hydrocefalus, encefalocele, cerebellär hypoplasia och pituitary stalk interruption syndrome (PSIS)). Fall av missbildningar i centrala nervsystemet efter misoprostol exponering har även rapporterats i tidigare studier av Vauzelle et al., 2013, Barbero et al., 2011, Dal Pizzol et al., 2008 och Orioli et al., 2000. Mönstret av missbildningar som beskrivs i avsnitt 4.6 i produktresumén bör uppdateras i enlighet med denna kunskap.

När det gäller frekvensen av missbildningar bekräftar studien som publicerades av Auffret et al. 2016 resultaten från tidigare prospektiva epidemiologiska studier, med en missbildningsfrekvens i samma storleksordning (5,5 % i Auffret et al., 2016, 4 % i Vauzelle et al., 2013, 6,5 % i Barbero et al., 2011 och 4,2 % i Dal Pizzol et al., 2008). En metaanalys av de kombinerade studierna visade en oddskvot (OR) för fostermissbildningar på 2,7 (95 % konfidensintervall: 1,54–4,74).

Termen "fostermissbildningar" bedöms vara lämpligare än "medfödda missbildningar". "Fostermissbildningar" täcker in diagnos såväl in utero som post partum, medan "medfödda missbildningar" enbart är en post partum-diagnos.

Vidare föreslog en medlemsstat tillägget "hypomimi, svårigheter med sugande och sväljande och ögonrörelser", som är neonatala konsekvenser kopplade till Möbius syndrom. PRAC bedömer att detta är viktig information för hälso- och sjukvårdspersonal samt patienter och godkänner förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning om att inkludera denna information i avsnitt 4.6 i produktresumén.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för misoprostol (gynekologisk indikation – avbrytande av graviditet) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller misoprostol (gynekologisk indikation – avbrytande av graviditet) 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 (gynekologisk indikation – avbrytande av graviditet) 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 4.4

Om fostret exponeras för misoprostol eller mifepriston ökar risken för utvecklande av Möbius syndrom och/eller amnionbandsyndrom och/eller anomalier i centrala nervsystemet (se avsnitt 4.6). En andra metod för avbrytande av graviditeten ska övervägas. Om graviditeten fortsätter måste noggrann övervakning med ultraljud utföras på specialistklinik.

- Avsnitt 4.6

Misslyckande av avbrytande av graviditeten (fortsatt graviditet) Användning vid graviditet har förknippats med 3-faldig ökad risk för medfödda missbildningar/missbildningar för pågående graviditeter som exponeras för mifepriston och misoprostol eller enbart misoprostol, jämfört med kontrollgrupp (ca 2 %). I synnerhet har pPrenatal exponering för misoprostol förknippats med Möbius syndrom (medfödd ansiktsförämling som leder till hypomimi, svårigheter med sugande och sväljande och ögonrörelser, med eller utan missbildningar i extremiteter) och med amnionbandsyndrom (bland annat missbildningar i extremiteter/amputationer, särskilt klumpfot, medfödd avsaknad av hand/händer, oligodaktyli, gomspalt) och anomalier i centrala nervsystemet (cerebrala och kraniella anomalier såsom anencefali, hydrocefali, cerebellär hypoplasi, neuralrördefekter).

Kvinnor som överväger medicinskt avbrytande av graviditet ska informeras noggrant om riskerna för fostret om aborten misslyckas och en annan metod för avbrytande av graviditeten inte är önskvärd.

(...)

Om patienten önskar fortsätta graviditeten måste graviditeten följas noggrant på specialistklinik, med ultraljud med särskild uppmärksamhet på extremiteter och huvud.

- Avsnitt 4.8

Frekvensen av biverkningar i form av medfödda störningar ska ändras till Vanliga och den rekommenderade termen ska ändras till "Fostermissbildningar".

Bipacksedel

- Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar Topogyne

Varningar och försiktighet

Hälso- och sjukvårdspersonal ska se till att patienterna, på grund av risken för metodens misslyckande och möjliga fosterskador vid fortsatt graviditet, informeras om risken för missbildningar och att ett uppföljningsbesök schemaläggs för att kontrollera att graviditeten har avbrutits (se avsnitt Graviditet, amning och fertilitet).

Graviditet, amning och fertilitet

Misslyckad abort (fortsatt graviditet) efter intag av Topogyne efter det första läkemedlet (mifepriston) har förknippats med **3-faldig ökad risk för** medfödda missbildningar, **speciellt ansiktsförämrning och missbildning av huvud, armar och ben.**

(...)

Om du beslutar att fortsätta graviditeten måste graviditeten noga övervakas och upprepade ultraljudsundersökningar, med särskild kontroll av lemmar **och huvud**, utföras på specialistklinik.

- Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Övriga biverkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

medfödda missbildningar (fostermissbildningar)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	januari 2018 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	10 mars 2018
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	09 maj 2018