

London, 21 February 2018
EMA/CMDh/84438/2018
Co-ordination group for Human Use
PSUSA/00010291/201706

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance: misoprostol (gastrointestinal indication)

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR assessment report appendix

Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 12 October 2017.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 08 February 2018.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended reaches its position by consensus on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

Update of sections 4.3, 4.6 and 4.8 of the SmPC to revise a warning on teratogenicity. The Package leaflet is updated accordingly.

The Icelandic and the Norwegian CMDh member(s) agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.
3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.

4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing misoprostol (gastrointestinal indication) not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to Member States, to Iceland and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(es).

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Misoprostol (zur Anwendung bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Teratogenität ist ein bedeutsames Risiko in Verbindung mit der Anwendung von Cytotec im Off-Label-Use. Da die Anwendung von Cytotec im Off-Label-Use weit verbreitet ist, sollte die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) einen entsprechenden Warnhinweis beinhalten, um medizinischem Fachpersonal die Möglichkeit zu geben, eine fundierte Entscheidung nach entsprechender Aufklärung zu treffen, um sowohl eine Exposition während der Schwangerschaft zu vermeiden, als auch in Fällen, in denen es während der Schwangerschaft zu einer Exposition gegenüber Misoprostol gekommen ist. Zur Risikominimierung und im Einklang mit dem Ergebnis eines bereits abgeschlossenen Verfahrens (PSUSA/00010354/201705) für Arzneimittel zum Abbruch einer Schwangerschaft, die Misoprostol enthalten, wird eine Aktualisierung der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) unter Hinzufügung von Angaben zum Risiko einer Teratogenität bei einer Anwendung während der Schwangerschaft im Einklang mit dem aktuellen Kenntnisstand empfohlen. Vorrangige Grundlage für die Aktualisierung ist die wissenschaftliche Publikation von Auffret et al. 2016, welche die Auswirkungen einer Exposition mit Misoprostol während der Frühschwangerschaft auf zerebrale Anomalien des Fötus unterstützte und die Ergebnisse vorhergehender prospektiver epidemiologischer Studien bestätigte, indem eine gleich hohe Rate fetaler Fehlbildungen nachgewiesen wurde. Während dieses PSUR-Bewertungsverfahrens wurde in mehreren Fällen über einen Gebärmutterriss berichtet, der in allen Fällen während der Anwendung im Off-Label-Use auftrat. Der PRAC empfiehlt somit die Aktualisierung der Häufigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) von „unbekannt“ zu „selten“ sowie eine zusätzliche Beschreibung der UAW.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Misoprostol (zur Anwendung bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Misoprostol (zur Anwendung bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Misoprostol (zur Anwendung bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.3

Die folgende Gegenanzeige ist hinzuzufügen:

Misoprostol ist kontraindiziert:

- Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4, 4.6 und 4.8)

- Bei schwangeren Frauen oder Frauen, bei denen eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann, sowie bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, da Misoprostol den Gebärmuttertonus und die Gebärmutterkontraktionen während der Schwangerschaft erhöht und so eine teilweise oder vollständige Austreibung der Frucht bewirken kann (siehe Abschnitt 4.4, 4.6 und 4.8). Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird mit Geburtsdefekten in Verbindung gebracht.

- Abschnitt 4.6

Ein Warnhinweis ist wie folgt zu aktualisieren:

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor der Behandlung mit Cytotec über das Risiko einer Teratogenität aufgeklärt werden. Die Behandlung darf erst dann begonnen werden, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde und die Frauen umfassend über die Bedeutung einer entsprechenden Kontrazeption während der Behandlung unterrichtet worden sind. Falls eine Schwangerschaft vermutet wird, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Schwangerschaft

Misoprostol ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert, da Misoprostol Uteruskontraktionen induziert und mit Abort, Frühgeburt, Totgeburt und ~~Geburtsdefekten~~ **fetaler Fehlbildung** in Zusammenhang gebracht wird. Eine Anwendung von Misoprostol im ersten Trimenon der Schwangerschaft ist mit einem signifikant erhöhten Risiko für zwei Formen von Geburtsdefekten – Möbius-Syndrom, d. h. Lähmungen im Bereich der Hirnnerven VI und VII, und terminale transversale Gliedmaßendefekte – verbunden. **Bei Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Misoprostol im ersten Trimenon wurde über ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko für Fehlbildungen berichtet, im Vergleich zu einer Inzidenz von 2 % in der Kontrollgruppe. Eine pränatale Exposition gegenüber Misoprostol wurde insbesondere mit Möbius-Syndrom (angeborene Fazialisparese mit Hypomimie, Saug- und Schluckproblemen sowie Störungen der Augenbewegungen mit oder ohne Fehlbildungen an Gliedmaßen), Amniotisches-Band-Syndrom (Deformation von Gliedmaßen/Amputationen, insbesondere Klumpfuß, Acheirie, Oligodaktylie, Gaumenspalte usw.) und Anomalien des zentralen Nervensystems (zerebrale und kraniale Anomalien, wie Anezephalie, Hydrocephalus, Kleinhirnhypoplasie, Neuralrohrdefekte) in Verbindung gebracht.** Es wurden auch andere Defekte einschließlich Arthrogrypose beobachtet.

Infolgedessen:

- sollten Frauen über das Risiko einer Teratogenität informiert werden.
- wenn die Patientin eine Fortsetzung der Schwangerschaft nach der Exposition mit Misoprostol in utero wünscht, sollte die Schwangerschaft engmaschig im Ultraschall überwacht werden, unter besonderer Kontrolle der Gliedmaßen und des Kopfes.

(...)

- Abschnitt 4.8

Die Häufigkeit der Nebenwirkung „Geburtsdefekte“ sollte in **häufig** und die bevorzugte Bezeichnung in „**fetale Fehlbildung**“ geändert werden.

Die Häufigkeit der Nebenwirkung „Gebärmutterriss“ sollte in **selten** geändert werden. Zusätzlich sollte ein Fußnotenzeichen (**) mit folgender Erläuterung unter der Tabelle hinzugefügt werden:

****Uterusrupturen wurden nach Prostaglandinen-Anwendung während des zweiten oder dritten Trimenons der Schwangerschaft berichtet, insbesondere bei Multiparität oder Narbenbildung nach Sektio.**

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cytotec beachten?

Cytotec darf nicht eingenommen werden,

- **bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung zur Vermeidung einer Schwangerschaft verwenden** (siehe auch den Abschnitt „Schwangerschaft“ für weitere Angaben hierzu).

- bei schwangeren Frauen oder Frauen, die eine Schwangerschaft planen **oder bei Frauen, die keinen negativen Schwangerschaftstest vorweisen können**, da es zu einer Fehlgeburt kommen kann (siehe auch den Abschnitt „Schwangerschaft“ für weitere Angaben hierzu).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Cytotec einnehmen.

- **wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen (siehe Unterabschnitt „Schwangerschaft“ unten). Da ein Risiko für das ungeborene Kind besteht, muss die Behandlung mit X umgehend beendet werden.**
- **wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind (siehe Unterabschnitt „Schwangerschaft“ unten). Da ein Risiko für das ungeborene Kind besteht, müssen Sie während der Einnahme von X eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode verwenden.**

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft:

Nehmen Sie Cytotec nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen. Ihr Arzt wird Sie auf die Risiken bei einer möglichen Schwangerschaft hinweisen, da Cytotec eine Fehlgeburt, Frühgeburt oder Geburtsfehler auslösen kann. Schwangerschaften mit Einnahme von Misoprostol während des ersten Drittels wurden mit einem etwa 3-fach erhöhten Risiko für Geburtsfehler, insbesondere Lähmung des Gesichtsnervs, Defekte der Gliedmaßen sowie Anomalien des Gehirns und Schädels, in Verbindung gebracht. Wenn Sie während der Schwangerschaft Cytotec einnehmen, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Wenn Sie sich entscheiden, die Schwangerschaft fortzusetzen, müssen sorgfältige Vorsorgeuntersuchungen und wiederholte Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden, bei denen besonders auf die Gliedmaßen und den Kopf zu achten ist.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Häufig:

Geburtsfehler (Fehlbildungen des Fötus). Wenn Sie während der Behandlung schwanger werden, setzen Sie Cytotec sofort ab und nehmen Sie ärztlichen Rat in Anspruch.

Selten:

Riss der Gebärmutter nach Gabe von Prostaglandinen im zweiten oder dritten Drittel der Schwangerschaft, insbesondere bei Frauen mit vorhergehenden Geburten oder Narbe nach vorhergehendem Kaiserschnitt. Nehmen sie umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch.

Unbekannt:

Geburtsfehler

~~Riss des Gewebes in der Gebärmutter~~

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Februar 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	07. April 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	06. Juni 2018