

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le diclofénac / misoprostol, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

D'après une étude d'Auffret *et al.* menée en 2016 et portant sur l'effet de l'exposition au misoprostol en début de grossesse sur les anomalies cérébrales démontrant un taux de malformations fœtales du même ordre de grandeur que celui des études épidémiologiques prospectives antérieures et compte tenu des données présentées dans le ou les PSUR examiné(s) concernant le diclofénac / misoprostol, le PRAC a estimé qu'une révision du résumé des caractéristiques du produit (RCP) afin que sa tératogénicité y soit mentionnée était justifiée. En outre, le PRAC a également estimé qu'il était important que les risques éventuels liés à l'exposition à des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que le diclofénac chez la femme enceinte, conformément à la formulation fournie dans les RCP de l'acide acétylsalicylique et des anti-inflammatoires non stéroïdiens concernant l'utilisation au cours de la grossesse et le risque de fausse couche et de malformations congénitales comme convenu par le PhVWP en avril 2004 – (Réf. : EMEA/12148/04/Final), devaient apparaître dans les informations sur le produit.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au diclofénac / misoprostol, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le diclofénac / misoprostol demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant le diclofénac / misoprostol sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.3

Une contre-indication doit être ajoutée comme suit :

[XX] est contre-indiqué chez :

[...]

- Les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (voir rubriques 4.4, 4.6 et 4.8)

[...]

- Rubrique 4.4

Un avertissement doit être modifié comme suit :

~~L'utilisation chez les femmes préménopausées~~ **Chez les femmes en âge de procréer** (voir également rubrique 4.3) **[nom du produit]** ne ~~devrait~~**doit** pas être utilisé chez les femmes préménopausées sauf si elles utilisent une contraception efficace et qu'elles ont été averties des risques liés à la prise de ce produit en cas de grossesse (voir rubrique 4.6).

L'étiquette indiquera : « Ne pas utiliser chez les femmes ~~préménopausées~~ **en âge de procréer** sauf en cas d'utilisation d'une contraception efficace ».

- Rubrique 4.6

Grossesse

[XX] est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes planifiant une grossesse.

Misoprostol :

~~Le~~ **Le** misoprostol induit des contractions utérines et est associé à des avortements, des naissances prématurées, ~~et des morts fœtales~~ **et des malformations fœtales**. ~~L'utilisation du misoprostol a été associée à des anomalies congénitales.~~ **Un risque environ 3 fois supérieur de malformations a été rapporté lors des grossesses exposées au misoprostol au cours du premier trimestre, comparativement à une incidence de 2 % dans le groupe témoin. L'exposition prénatale au misoprostol a notamment été associée au syndrome de Moebius (paralysie faciale congénitale entraînant une hypomimie, des troubles de l'allaitement et de la déglutition et des mouvements oculaires, avec ou sans malformation des membres) ; au syndrome de la bande amniotique (déformations/amputations des membres, en particulier pied bot, achirie, oligodactylie, fente palatine, entre autres) et à des anomalies du système nerveux central (anomalies cérébrales et crâniennes telles que anencéphalie, hydrocéphalie, hypoplasie cérébelleuse, anomalies du tube neural). D'autres anomalies, dont l'arthrogrypose, ont été observées.**

Par conséquent :

- Les femmes doivent être informées du risque de tératogénicité.
- Si la patiente souhaite poursuivre sa grossesse après l'exposition au misoprostol *in utero*, une surveillance attentive de la grossesse par échographie doit être effectuée, en portant une attention particulière aux membres et à la tête.

Diclofénac :

Le diclofénac peut également provoquer une fermeture prématurée du canal artériel.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines pourrait nuire à la grossesse et/ou au développement embryonnaire/fœtal. Les données issues d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru d'avortement spontané de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire était augmenté de moins de 1 %, jusqu'à environ 1,5 %. On estime que le risque augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez les animaux, l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines s'est révélée entraîner une perte pré- et post-implantatoire et une létalité embryo-fœtale accrues. En outre, des incidences accrues de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, ont été rapportées chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogénèse.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligoamnios ;

la mère et le nouveau-né, en fin de grossesse, à :

- un allongement éventuel du temps de saignement, un effet antiagrégant qui peut survenir même à de très faibles doses ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé.

Allaitement

[...]

Fertilité

[...]

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer ~~ne devraient pas~~ doivent être informées du risque de tératogénicité avant l'instauration du traitement par ~~débuter le diclofénac-misoprostol.~~ Le traitement ne doit pas être instauré avant l'exclusion de la grossesse, et les femmes doivent être pleinement informées de l'importance de l'utilisation d'une contraception adéquate pendant le traitement. En cas de suspicion de grossesse, ~~l'utilisation du produit doit~~ le traitement doit être immédiatement interrompue (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).

- Rubrique 4.8

La fréquence de l'effet indésirable « anomalies congénitales » doit être modifiée en « fréquent », et le terme préférentiel doit être modifié en « malformations fœtales » comme suit :

Affections congénitales, familiales et génétiques :

Fréquence « Rare » « Fréquent » anomalies congénitales malformations fœtales

Notice

Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [XX] ?

Ne prenez jamais [XX]

Si vous :

- **êtes une femme en âge de procréer et que vous n'utilisez pas de méthode de contraception efficace pour éviter une grossesse (voir rubrique « Grossesse » pour plus d'informations).**

[...]

Avertissements et précautions :

Adressez-vous à votre médecin **ou pharmacien** avant de prendre [XX]

Si vous :

- **êtes enceinte ou planifiez une grossesse (voir rubrique « Grossesse »). En raison du risque pour le fœtus, votre traitement par [XX] doit être immédiatement interrompu.**
- **êtes une femme en âge de procréer (voir également rubrique « Grossesse »). Il est important que vous utilisiez une contraception efficace pendant la prise de ce médicament.**

[...]

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

N'utilisez ~~Ne~~ **prenez** jamais [XX] si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. Si vous planifiez une grossesse, avertissez votre médecin.

En raison du risque néfaste éventuel pour le fœtus, vous devez vous assurer que vous n'êtes pas enceinte avant de débiter le traitement. Les femmes n'ayant pas atteint la ménopause ~~devraient~~ **doivent** utiliser une contraception fiable pendant la prise de ce médicament.

Votre médecin vous informera des risques encourus si vous devenez enceinte pendant le traitement par [XX] car cela pourrait provoquer une fausse couche, une naissance prématurée, une malformation du fœtus (anomalies congénitales). Vous ne devez JAMAIS prendre ce médicament si vous êtes enceinte, car cela peut également avoir de graves conséquences sur votre enfant, en particulier sur son cœur, ses poumons et/ou ses reins, et entraîner son décès. Si vous avez reçu un traitement par ce médicament au cours d'une grossesse, parlez-en à votre médecin. Si vous décidez de poursuivre la grossesse, une surveillance attentive de la grossesse par échographie doit être effectuée, en portant une attention particulière aux membres et à la tête.

Allaitement

Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

N'utilisez jamais [XX] pendant que vous allaitez.

~~Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.~~

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

~~Rare : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000.~~ **Fréquent : pouvant affecter jusqu'à**

1 personne sur 10

malformation du fœtus anomalies congénitales.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de mars
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	5 mai 2018
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	4 juillet 2018