

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per diclofenac/misoprostolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Secondo uno studio di Auffret et al. del 2016 sull'effetto dell'esposizione al misoprostolo nelle fasi precoci della gravidanza su anomalie cerebrali che ha dimostrato un tasso di malformazioni fetali dello stesso ordine di grandezza riscontrato nei precedenti studi epidemiologici prospettici e, a fronte dei dati presentati nel/nei PSUR riesaminato/i relativamente a diclofenac/misoprostolo, il PRAC ha ritenuto necessaria una revisione del riassunto delle caratteristiche del prodotto (*Summary of Product Characteristics, SmPC*) al fine di rispecchiarne la teratogenicità. Inoltre, il PRAC ha ritenuto importante anche tenere conto degli eventuali rischi connessi all'esposizione a farmaci antinfiammatori non steroidei come il diclofenac in donne incinte, conformemente alla formulazione nei SmPC dell'acido acetilsalicilico e dei farmaci antinfiammatori non steroidei, per quanto riguarda l'impiego in gravidanza, nonché del rischio di aborto spontaneo e malformazioni congenite, come concordato con il Gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza (*Pharmacovigilance Working Party, PhVWP*) ad aprile 2004 – (Rif.: EMEA/12148/04/Finale) nelle informazioni sul prodotto.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su diclofenac/misoprostolo il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti diclofenac/misoprostolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti diclofenac/misoprostolo fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.3

È necessario aggiungere una controindicazione come segue:

[XX] è controindicato in:

[...]

- Donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 4.8)

[...]

- Paragrafo 4.4

È necessario rivedere l'avvertenza come segue:

~~È preferibile evitare l'uso~~ **Nelle** ~~donne in pre-menopausa~~ **in età fertile** (vedere anche il paragrafo 4.3), **[nome prodotto]** non **deve** essere utilizzato a meno che non si usino misure contraccettive efficaci e non si sia stati avvisati dei possibili rischi connessi all'assunzione del prodotto in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Sulla scatola è riportato: "Da non somministrare nelle donne ~~in pre-menopausa~~ **in età fertile** a meno che non si usino misure contraccettive efficaci".

- Paragrafo 4.6

Gravidanza

[XX] è controindicato nelle donne incinte e nelle donne che stanno programmando una gravidanza.

Misoprostolo:

~~poiché il m~~**Misoprostolo** induce le contrazioni uterine ed è associato ad aborto, parto prematuro, e morte fetale **e malformazioni fetali**. ~~L'uso del misoprostolo è stato associato a difetti congeniti. È~~ **stato segnalato un aumento del rischio di malformazioni di circa tre volte in gravidanze esposte al misoprostolo durante il primo trimestre, rispetto a un'incidenza pari al 2% nel gruppo di controllo. In particolare, l'esposizione prenatale al misoprostolo è stata associata alla sindrome di Moebius (paralisi facciale congenita con conseguenti ipomimia, problemi di suzione e deglutizione e dei movimenti ovulari, con o senza difetti agli arti); sindrome della briglia amniotica (in particolare deformità degli arti/amputazioni, soprattutto piede equino, acheiria, oligodattilia, palatoschisi) e anomalie del sistema nervoso centrale (anomalie cerebrali e craniche quali anencefalia, idrocefalia, ipoplasia cerebellare, difetti del tubo neurale). Sono stati osservati anche altri difetti, quali l'artrogriposi.**

Di conseguenza:

- Le donne devono essere informate del rischio di teratogenicità.
- Se la paziente desidera portare avanti la gravidanza dopo l'esposizione in utero al misoprostolo, deve essere effettuato un attento controllo ecografico della gravidanza, con particolare attenzione agli arti e alla testa.

Diclofenac:

Anche il diclofenac può causare la chiusura prematura del dotto arterioso.

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine potrebbe pregiudicare la gravidanza **e/o lo sviluppo embrio-fetale**. I dati degli studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di ~~aborto spontaneo~~ **aborto spontaneo e di malformazione cardiaca e gastroschisi** dopo l'impiego di inibitori della sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. **Il rischio assoluto di malformazione cardiovascolare è aumentato da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia.** Negli animali, è stato dimostrato che la somministrazione degli inibitori della sintesi delle prostaglandine ha come esito l'incremento della perdita pre- e post-impianto **e della mortalità embrio-fetale. Inoltre, è stato segnalato un aumento nell'incidenza di varie malformazioni, comprese quelle cardiovascolari, negli animali cui è stato somministrato un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo dell'organogenesi.**

Durante il terzo trimestre della gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a:

- **tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);**
- **disfunzione renale, che può degenerare in insufficienza renale con oligoidroamnios;**

la madre e il neonato, al termine della gravidanza, a:

- **possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto anti-aggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse.**
- **inibizione delle contrazioni uterine che comportano ritardo o prolungamento del travaglio.**

Allattamento

[...]

Fertilità

[...]

Donne in età fertile

Le donne in età fertile ~~non devono~~ **devono** essere **informate sul rischio di teratogenicità prima che vengano sottoposte al trattamento con** ~~iniziare ad assumere diclofenac-misoprostolo.~~ **Il trattamento non deve essere iniziato** fino all'avvenuta esclusione della gravidanza, e **le donne** devono essere attentamente consigliate sull'importanza di usare adeguate misure contraccettive durante il trattamento. In caso di sospetta gravidanza, l'uso del prodotto ~~deve~~ **il trattamento deve** essere **immediatamente** interrotto (**vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 4.8**).

- Paragrafo 4.8

È necessario modificare la frequenza della reazione avversa "difetti congeniti" in "Comune" e il termine preferenziale in "malformazioni fetali" come segue:

Disordini congeniti, familiari e genetici:

Frequenza "Rara" **"Comune"** ~~difetti congeniti~~ **malformazioni fetali**

Foglio illustrativo

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di prendere [XX]

Non prenda [XX] se:

- **è una donna in età fertile e non sta usando un metodo contraccettivo efficace per evitare la gravidanza (vedere paragrafo "Gravidanza" per ulteriori informazioni).**

[...]

Avvertenze e precauzioni:

Si rivolga al medico **o al farmacista** prima di prendere [XX]

- **se è incinta o ha intenzione di avere un bambino (vedere paragrafo “Gravidanza”). Il trattamento con [XX] deve essere interrotto immediatamente a causa del rischio per il feto.**
- **se è una donna in età fertile (vedere anche paragrafo sulla “Gravidanza”). È importante usare misure contraccettive efficaci durante l’assunzione di questo medicinale.**

[...]

Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, non usare **prenda [XX]**. Comunichi al medico se sta pianificando una gravidanza.

A causa del possibile rischio di danneggiare il feto, deve assicurarsi di non essere incinta prima di iniziare il trattamento. Le donne che non sono ancora in menopausa ~~devono~~ **devono** usare misure contraccettive affidabili durante l’assunzione di questo medicinale.

Il medico la metterà al corrente dei rischi qualora inizi una gravidanza durante l’assunzione di [XX], poiché potrebbe causare un aborto spontaneo, parto prematuro, formazione anomala del feto (difetti congeniti). Non deve MAI prendere questo medicinale se è incinta, poiché può anche avere gravi conseguenze sul bambino, soprattutto su cuore, polmoni e/o reni, compreso il decesso. Se ha ricevuto il trattamento con questo medicinale durante la gravidanza, si rivolga al medico. Se decide di portare avanti la gravidanza, deve essere effettuato un attento controllo ecografico della gravidanza, con particolare attenzione agli arti e alla testa.

Allattamento

Se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Non usare [XX] durante l’allattamento.

~~Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.~~

4. Possibili effetti indesiderati

~~Raro: possono colpire 1 persona su 1.000~~ **Comune: può interessare 1 persona su 10**
formazione anomala del feto i difetti congeniti.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di marzo
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	5 maggio 2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	4 luglio 2018