

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 misoprostol (indication gastro-intestinale), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

La tératogénicité représente un risque important lié à l'utilisation hors-AMM de Cytotec. Étant donné que l'utilisation hors-AMM de Cytotec est très répandue, il est primordial que des avertissements appropriés soient présents dans le RCP afin de permettre aux professionnels de santé de prendre des décisions éclairées non seulement en vue d'éviter une exposition au cours de la grossesse, mais également dans les cas où une exposition au misoprostol serait survenue au cours de la grossesse. Par conséquent, par mesure de réduction du risque, et conformément aux résultats issus de la procédure précédemment finalisée (PSUSA/00010354/201705) concernant les produits contenant du misoprostol indiqués dans le cadre d'une interruption de grossesse, une révision du RCP consistant à ajouter des informations concernant le risque de tératogénicité associé à l'utilisation au cours de la grossesse en fonction des connaissances actuelles est recommandée. La publication scientifique d'Auffret *et al.* de 2016 constitue l'un des principaux motifs de mise à jour ; celle-ci ayant étayé l'effet de l'exposition au misoprostol au cours de grossesses précoces sur les anomalies cérébrales des fœtus, et ayant confirmé les résultats d'études épidémiologiques prospectives antérieures de par l'obtention d'un taux de malformations fœtales du même ordre de grandeur. Plusieurs cas de rupture utérine ont été rapportés au cours de cette PSUSA et tous sont survenus dans le cadre d'une utilisation hors-AMM. Par conséquent, le PRAC recommande de mettre à jour la fréquence de l'effet indésirable (EI), de « fréquence indéterminée » à « rare », et recommande également d'ajouter une description de cet EI.

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 misoprostol (indication gastro-intestinale), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le misoprostol (indication gastro-intestinale) 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 misoprostol (indication gastro-intestinale) 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 :

Le misoprostol 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)

- Chez les femmes enceintes ou chez lesquelles une grossesse n'a pas été exclue, ou chez les femmes qui planifient une grossesse car le misoprostol augmente le tonus utérin et les contractions au cours de la grossesse, ce qui peut entraîner une expulsion partielle ou complète des produits de la conception (voir rubriques 4.4, 4.6 et 4.8). L'utilisation au cours de la grossesse a été associée à des anomalies congénitales.

- Rubrique 4.6

L'avertissement doit être révisé comme suit :

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque de tératogénicité avant de prendre le traitement par Cytotec. Le traitement ne doit pas être instauré tant que la grossesse n'est pas exclue, et les femmes doivent être bien informées de l'importance de l'utilisation d'une contraception adéquate pendant le traitement. En cas de suspicion de grossesse, le traitement doit être immédiatement interrompu (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Grossesse

Le misoprostol est contre-indiqué chez les femmes enceintes car il induit des contractions utérines et est associé à des avortements, à des naissances prématurées, à des morts fœtales et à des ~~anomalies congénitales~~ **malformations fœtales**. ~~L'exposition au misoprostol au cours du premier trimestre est associée à un risque significativement accru de deux anomalies congénitales : la séquence de Moebius (c'est-à-dire une paralysie des nerfs crâniens VI et VII) et les malformations transversales des extrémités des membres.~~ **Un risque environ 3 fois plus important 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 été particulièrement associée au syndrome de Moebius (paralysie faciale congénitale provoquant une hypomimie, des troubles de la succion et de la déglutition et des mouvements oculaires, avec ou sans malformations des membres) ; au syndrome de la bande amniotique (malformations/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, y compris l'arthrogyrpose, ont été observées.

Par conséquent :

- Les femmes doivent être informées du risque de tératogénicité.
- Si la patiente souhaite poursuivre sa grossesse après une exposition *in utero* au misoprostol, un suivi échographique attentif de la grossesse doit être effectué, en portant une attention particulière aux membres et à la tête.
(...)

- Rubrique 4.8

La fréquence de l'effet indésirable « anomalies congénitales » doit être modifiée en « **Fréquent** », et le terme préférentiel (TP) doit être modifié en « **Malformation fœtale** ».

La fréquence de l'effet indésirable « rupture utérine » doit être modifiée en « **Rare** ». De plus, une référence (**) doit être ajoutée et être accompagnée d'une description au-dessous du tableau :

****La rupture utérine a été peu fréquemment rapportée après la prise de prostaglandine au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse. Les ruptures utérines sont survenues en particulier chez les femmes multipares ou chez les femmes ayant une cicatrice de césarienne.**

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cytotec ?

Ne prenez jamais Cytotec si vous :

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

- êtes enceinte ou essayez de le devenir, **ou si vous ne disposez pas d'un test de grossesse négatif**, car cela pourrait provoquer une fausse couche (voir rubrique « Grossesse » pour plus d'informations).

Avertissements et précautions :

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Cytotec, si vous

- **êtes enceinte ou planifiez une grossesse (voir sous-rubrique « Grossesse » ci-dessous). En raison du risque pour le fœtus, votre traitement par X doit être immédiatement interrompu.**
- **êtes une femme en âge de procréer (voir sous-rubrique « Grossesse » ci-dessous). En raison du risque pour le fœtus, il est primordial d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement par X.**
-

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de commencer le traitement.

Grossesse :

Ne prenez pas Cytotec si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Votre médecin vous informera des risques encourus si vous devenez enceinte car Cytotec peut provoquer une fausse couche, une naissance prématurée ou des malformations congénitales. Les grossesses exposées au misoprostol au cours du premier trimestre ont été associées à un risque multiplié par trois d'anomalies congénitales, en particulier la paralysie faciale, les malformations des membres, les anomalies cérébrales et crâniennes. Si vous êtes exposée à Cytotec pendant la grossesse, parlez-en à votre médecin. Si vous décidez de poursuivre la grossesse, une surveillance prénatale attentive et des échographies régulières doivent être effectuées, en portant une attention particulière aux membres et à la tête.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Effets indésirables graves :

Fréquent :

Anomalies congénitales (malformations fœtales). Si vous devenez enceinte au cours du traitement, arrêtez immédiatement de prendre Cytotec et consultez un médecin.

Rare :

Déchirure de l'utérus (rupture utérine) après l'administration de prostaglandines au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse, principalement chez les femmes ayant déjà accouché ou ayant une cicatrice de césarienne. Consultez un médecin de toute urgence.

Fréquence indéterminée :

~~Anomalies congénitales~~

~~Déchirure des tissus dans l'utérus~~

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 février 2018
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	7 avril 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):	6 juin 2018