

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le misoprostol (indication gynécologique - interruption de grossesse), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Des visites de suivi après une interruption médicamenteuse de grossesse par le misoprostol sont considérées comme indispensables en raison du risque de malformations fœtales en cas d'échec de la méthode et de poursuite de la grossesse. Il est important que tant le résumé des caractéristiques du produit (RCP) que la notice (PL) reprennent des mises en garde suffisantes sur la nécessité de ces visites de suivi.

Il est établi que l'exposition au misoprostol pendant la grossesse peut entraîner un vaste éventail de malformations fœtales. La rubrique 4.6 de la version actuelle du RCP ne mentionne que le syndrome de Mœbius (paralysie faciale) et la maladie des brides amniotiques (diverses anomalies des membres). Entre-temps, Auffret et al., 2016 ont publié la plus vaste étude prospective d'incidence sur le risque de malformations chez les fœtus exposés au misoprostol au cours du premier trimestre de la grossesse. Sur 183 grossesses exposées au misoprostol, on a identifié quatre malformations majeures affectant le système nerveux central (hydrocéphalie, encéphalocèle, hypoplasie cérébelleuse et syndrome d'interruption de la tige pituitaire). Des cas de malformations du système nerveux central après exposition au misoprostol ont également été rapportés dans les dernières études de Vauzelle et al., 2013, Barbero et al., 2011, Dal Pizzol et al., 2008 et Orioli et al., 2000. La description des malformations figurant dans la rubrique 4.6 du RCP doit être mise à jour conformément à ces connaissances.

En ce qui concerne la fréquence des malformations, l'étude publiée par Auffret et al., 2016 confirme les résultats des précédentes études épidémiologiques prospectives, avec un taux de malformations du même ordre de grandeur (5,5% dans Auffret et al. 2016 ; 4% dans Vauzelle et al., 2013 ; 6,5% dans Barbero et al., 2011 ; 4,2% dans Dal Pizzol et al., 2008). Une méta-analyse des études combinées a révélé un risque relatif approché (RR) de malformations fœtales de 2,7 (intervalle de confiance 95% : 1,54-4,74).

Le terme de « malformations fœtales » est considéré comme plus approprié que « malformations congénitales ». « Malformations fœtales » couvre le diagnostic tant in utero que post-partum, tandis que « malformations congénitales » désigne uniquement un diagnostic post-partum.

En outre, un EM a proposé l'ajout de « hypomimie, troubles de la succion et de la déglutition et mouvements oculaires », qui sont des conséquences néonatales décrites avec le syndrome de Mœbius. Le PRAC considère qu'il s'agit d'informations importantes pour les professionnels de la santé et les patientes et soutient la proposition de TAMM visant à inclure ces informations dans la rubrique 4.6 du RCP.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

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

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit être modifiée. Dans la mesure où d'autres

médicaments contenant du misoprostol (indication gynécologique - interruption de grossesse) 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 4.4

L'exposition du fœtus au misoprostol ou à la mifépristone augmente le risque d'apparition d'un syndrome de Mœbius et/ou d'une maladie des brides amniotiques **et/ou des anomalies du système nerveux central (voir rubrique 4.6)**. Une deuxième procédure d'interruption de grossesse est à envisager. En cas de poursuite de la grossesse, la patiente devra faire l'objet d'un suivi attentif par échographie dans des centres spécialisés.

- Rubrique 4.6

L'échec de l'interruption de grossesse (grossesse évolutive) L'administration ~~durant la grossesse~~ a été associée à une augmentation du risque par un facteur 3 de malformations graves chez l'enfant dans le cas de grossesses évolutives exposées à la mifépristone et au misoprostol ou au misoprostol seulement, **en comparaison au groupe contrôle (environ 2%)**. En particulier, l'exposition prénatale au misoprostol a notamment été associée au syndrome de Mœbius (paralysie faciale congénitale **entraînant une hypomimie, des troubles de la succion et de la déglutition et des mouvements oculaires**, avec ou sans atteinte des membres), à la maladie des brides amniotiques (difformités/amputations des membres, en particulier, pied bot, acheirie, oligodactylie, fente labiopalatine) **et à des anomalies du système nerveux central (anomalies cérébrales et crâniennes telles qu'anencéphalie, hydrocéphalie, hypoplasie cérébelleuse, anomalies du tube neural)**.

Les femmes qui envisagent une interruption médicamenteuse de grossesse doivent recevoir des informations et conseils précis concernant les risques pour leur fœtus en cas d'échec et si une deuxième procédure d'interruption de grossesse n'est pas souhaitée.

(...)

Si la patiente désire poursuivre sa grossesse, un suivi attentif de la grossesse avec échographie prénatale portant une attention particulière aux membres **et à la tête** doit être mis en place dans un centre spécialisé.

- Rubrique 4.8

La fréquence de l'effet indésirable de malformations congénitales doit être révisée comme **Fréquent** et le terme préférentiel (PT) doit être modifié en « **malformations fœtales** ».

Notice

- Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de d'utiliser MisoOne 400 microgrammes, comprimé ?

Avertissements et précautions

En raison du risque d'échec de la méthode et des malformations congénitales observées en cas de poursuite de la grossesse, les professionnels de santé doivent

s'assurer que les patients sont informés du risque tératogène et qu'une visite de contrôle doit être programmée afin de vérifier que l'expulsion a été complète (voir rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité »).

Grossesse, allaitement et fertilité

L'échec de l'interruption de grossesse (grossesse évolutive) suite à la prise de MisoOne après le premier médicament (mifépristone) a été associé à **un risque 3 fois supérieur de malformations congénitales (à la naissance), en particulier des paralysies faciales et des malformations au niveau de la tête et des membres.**

(...)

si vous décidez de poursuivre la grossesse, un suivi prénatal attentif et des échographies répétées, lors desquelles on prêtera particulièrement attention aux extrémités du fœtus **et à sa tête**, devront avoir lieu dans un centre spécialisé.

- Rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Autres effets indésirables :

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

Malformations congénitales (malformations fœtales)

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 janvier 2018
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	10 mars 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) :	9 mai 2018