

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*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per misoprostolo (indicazione gastrointestinale), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

La teratogenicità è un rischio importante legato all'uso off-label di Cytotec. Poiché l'uso off-label di Cytotec è molto diffuso, è importante inserire nell'RCP avvertenze importanti per consentire agli operatori sanitari di prendere decisioni informate non solo al fine di evitare l'esposizione durante la gravidanza, ma anche nei casi in cui l'esposizione al misoprostolo è avvenuta durante la gravidanza. Pertanto, come impegno di riduzione del rischio, e in linea con l'esito della procedura precedentemente finalizzata (PSUSA/00010354/201705) per i prodotti contenenti misoprostolo indicati come causa dell'interruzione di gravidanza, sulla base delle conoscenze attuali si raccomanda una revisione dell'RCP per aggiungere informazioni sul rischio di teratogenicità in relazione all'uso durante la gravidanza. Il motivo principale dell'aggiornamento è legato alla pubblicazione scientifica di Auffret et al. 2016, che ha sostenuto l'effetto dell'esposizione al misoprostolo durante le prime fasi della gravidanza sulle anomalie cerebrali dei feti, e che ha confermato i risultati di precedenti studi epidemiologici prospettici, individuando un tasso di malformazioni fetali dello stesso ordine di grandezza. Sono stati segnalati diversi casi di rottura uterina durante questo PSUSA, tutti avvenuti con uso off-label. Pertanto, il PRAC raccomanda di aggiornare la frequenza della reazione avversa al farmaco (ADR) da "non nota" a "rara" e anche di aggiungere una descrizione dell'ADR.

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 <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su misoprostolo (indicazione gastrointestinale) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti misoprostolo (indicazione gastrointestinale) come riportato nell'elenco EURD} sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti misoprostolo (indicazione gastrointestinale) 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

Deve essere aggiunta una controindicazione come segue:

Misoprostolo è controindicato:

- Nelle donne in età fertile che non usano un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 4.8)

- Nelle donne in gravidanza accertata o presunta o che stanno programmando una gravidanza, poiché il misoprostolo aumenta il tono e le contrazioni uterine in gravidanza che possono causare l'espulsione parziale o completa del feto (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 4.8). L'uso in gravidanza è stato associato a malformazioni congenite.

- Paragrafo 4.6

L'avvertenza seguente deve essere revisionata:

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere informate del rischio di teratogenicità prima del trattamento con Cytotec. Il trattamento non deve essere iniziato fino a quando non sia esclusa la gravidanza e le donne devono essere pienamente informate sull'importanza di un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento. Se si sospetta una gravidanza, il trattamento deve essere immediatamente sospeso (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Gravidanza

Misoprostolo è controindicato nelle donne in gravidanza poiché induce contrazioni uterine e può causare parto prematuro, morte fetale e ~~malformazioni congenite~~ **malformazioni fetali**. L'esposizione al misoprostolo durante il primo trimestre di gravidanza è associata ad un aumento significativo del rischio di incidenza di due malformazioni congenite: sequenza di Möbius, vale a dire, la paralisi dei nervi cranici (VI e VII), e difetti trasversali terminali degli arti. **È stato segnalato un aumento del rischio di malformazioni di circa 3 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 che porta a ipomimia, problemi di suzione e deglutizione e movimenti oculari, con o senza difetti degli arti); sindrome della banda amniotica (deformità/amputazioni degli arti, in particolare piede valgo, acheiria, oligodattilia e palatoschisi tra gli altri) e anomalie del sistema nervoso centrale (anomalie cerebrali e craniche come anencefalia, idrocefalia, ipoplasia cerebellare, difetti del tubo neurale).** Inoltre, sono state riportate altre anomalie, inclusa artrogriposi.

Di conseguenza:

- Le donne devono essere informate del rischio di teratogenicità.

- Se la paziente dovesse scegliere di continuare la gravidanza dopo l'esposizione al misoprostolo in utero, deve essere eseguito un attento monitoraggio ecografico della gravidanza, con particolare attenzione agli arti e alla testa.

(...)

- Paragrafo 4.8

La frequenza della reazione avversa di malformazioni congenite deve essere cambiata in **Comune** e il Termine Preferenziale (PT) deve essere cambiato in “**Malformazione fetale**”.

La frequenza della reazione avversa di rottura dell’utero deve essere cambiata in **Rara**. Inoltre, deve essere aggiunto un riferimento (******) unitamente a una descrizione sotto la Tabella:

****La rottura uterina è stata riportata con frequenza non comune dopo l’assunzione di prostaglandina durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza. Le rotture uterine si sono verificate in particolare nelle donne multipare o nelle donne con un taglio cesareo.**

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere Cytotec

Non prenda Cytotec se:

• **è una donna in età fertile e non sta utilizzando un metodo contraccettivo efficace per evitare di rimanere incinta** (per ulteriori informazioni, vedere il paragrafo “Gravidanza”).

• è incinta o sta cercando di rimanere incinta **o non ha un test di gravidanza negativo**, poiché può causare un aborto spontaneo (per ulteriori informazioni, vedere il paragrafo “Gravidanza”).

Avvertenze e precauzioni:

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Cytotec se:

- **è incinta o ha intenzione di rimanere incinta (vedere il sottoparagrafo “Gravidanza” di seguito). A causa del rischio per il feto, il suo trattamento con Cytotec deve essere interrotto immediatamente.**
- **è una donna in età fertile (vedere sottoparagrafo “Gravidanza” di seguito). A causa del rischio per il feto, è importante utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante l’assunzione di Cytotec.**
-

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di iniziare il trattamento.

Gravidanza:

Non prenda Cytotec se è incinta o sta pianificando una gravidanza. Il suo medico la informerà dei rischi in caso di gravidanza, poiché Cytotec potrebbe causare aborto spontaneo, nascita prematura o malformazioni congenite. Le gravidanze esposte al misoprostolo durante il primo trimestre sono state associate a un rischio di malformazioni congenite aumentato di circa 3 volte, in particolare paralisi facciale, difetti agli arti, anomalie cerebrali e craniche. Se è esposta a Cytotec durante la gravidanza, chiedi consiglio al suo medico. Se decide di continuare con la gravidanza, devono essere eseguiti accurati controlli prenatali e ripetuti esami ecografici, con particolare attenzione agli arti e alla testa.

4. Possibili effetti indesiderati

Effetti indesiderati gravi

Comune:

Malformazioni congenite (malformazioni fetali). Se rimane incinta durante il trattamento, interrompa immediatamente l’assunzione di Cytotec e chiedi consiglio al medico.

Raro:

Lacerazione dell'utero (rottura uterina) dopo somministrazione di prostaglandine nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, principalmente in donne che hanno affrontato parti precedenti o che hanno una cicatrice da taglio cesareo. Chieda consiglio urgente al medico.

Non nota:

~~Malformazioni congenite~~

~~Lacerazione dei tessuti nell'utero~~

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 febbraio 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	07 aprile 2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	06 giugno 2018