

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'autorizzazione 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 misoprostolo (indicazione ginecologica: interruzione di gravidanza), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

In caso di insuccesso del metodo di interruzione della gravidanza farmacologica in seguito a somministrazione di misoprostolo e proseguimento della gravidanza, sono da ritenersi obbligatorie visite di controllo a causa del rischio di malformazioni fetali. È importante che, sia il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), sia il foglio illustrativo contengano sufficienti avvertenze sulla necessità di tali visite di controllo.

È accertato che l'esposizione a misoprostolo durante la gravidanza può causare diverse malformazioni fetali. Nel paragrafo 4.6 del RCP attuale sono menzionate solo la sindrome di Moebius (paralisi facciale) e la sindrome della banda amniotica (vari difetti degli arti). In questo periodo, Auffret et al. ha pubblicato nel 2016 il più ampio studio di coorte prospettico sul rischio di malformazioni nei feti esposti a misoprostolo nel primo trimestre di gravidanza. In 183 gravidanze esposte a misoprostolo, sono state identificate quattro malformazioni maggiori correlate al sistema nervoso centrale (idrocefalo, encefalocele, ipoplasia cerebellare e sindrome da interruzione del peduncolo ipofisario). Sono stati segnalati in passato anche negli studi di Vauzelle et al., 2013, Barbero et al., 2011, Dal Pizzol et al., 2008 e Orioli et al., 2000 casi di malformazioni del sistema nervoso centrale dopo esposizione a misoprostolo. Lo schema delle malformazioni descritto nel paragrafo 4.6 del RCP deve essere aggiornato in base a queste conoscenze.

Per quanto riguarda la frequenza delle malformazioni, lo studio pubblicato da Auffret et al. nel 2016 conferma i risultati dei precedenti studi epidemiologici prospettici con un tasso di malformazioni simile (5,5% Auffret et al. 2016; 4% Vauzelle et al. 2013; 6,5% Barbero et al. 2011; 4,2% Dal Pizzol et al. 2008). Una metanalisi degli studi combinati ha evidenziato un odds ratio (OR) di malformazioni fetali pari a 2,7 (intervallo di confidenza al 95%: 1,54-4,74).

Il termine "malformazioni fetali" è considerato più appropriato di "difetti congeniti". Le "malformazioni fetali" prevedono sia la diagnosi intrauterina sia quella dopo la nascita, mentre i "difetti congeniti" prevedono solo una diagnosi dopo la nascita.

Inoltre, uno Stato Membro ha proposto di aggiungere i termini "ipomimia, problemi di suzione e di deglutizione e dei movimenti oculari" che sono le conseguenze neonatali descritte nella sindrome di Moebius. Il PRAC ritiene che si tratti di informazioni importanti per gli operatori sanitari e le pazienti, perciò approva la proposta del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di includere tali informazioni nel paragrafo 4.6 del RCP.

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 all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sul misoprostolo (indicazione ginecologica: interruzione di gravidanza) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti misoprostolo (indicazione ginecologica: interruzione di gravidanza) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti misoprostolo (indicazione ginecologica: interruzione di gravidanza) 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 autorizzato 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 4.4

L'esposizione del feto al misoprostolo o al mifepristone aumenta il rischio associato allo sviluppo della sindrome di Moebius e/o della sindrome da banda amniotica e/o anomalie del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.6). In tal caso, è necessario prendere in considerazione una seconda procedura di interruzione della gravidanza. In caso di continuazione della gravidanza, è necessario eseguire un attento monitoraggio ecografico presso centri specializzati.

- Paragrafo 4.6

L'insuccesso dell'interruzione della gravidanza (continuazione della gravidanza) L'uso in gravidanza è stato associato ad un rischio tre volte superiore di difetti congeniti/malformazioni in caso di gravidanze in corso esposte al mifepristone e al misoprostolo o al solo misoprostolo, rispetto al gruppo di controllo (circa il 2 %). In particolare, l'esposizione prenatale al misoprostolo è stata associata allo sviluppo della sindrome di Moebius (paralisi facciale congenita, che porta a ipomimia, problemi di suzione, deglutizione e movimenti oculari, con o senza difetti degli arti) e della sindrome da banda amniotica (deformità/amputazioni degli arti, in particolare piede equino, achiria, oligodattilia e palatoschisi, tra le altre malformazioni), e anomalie del sistema nervoso centrale (anomalie cerebrali e craniche quali anencefalia, idrocefalia, ipoplasia cerebellare, difetti del tubo neurale).

Le donne che intendono procedere con l'interruzione farmacologica della gravidanza devono essere accuratamente informate circa i potenziali rischi per il feto in caso di insuccesso della procedura di aborto e qualora non si desidera procedere ad una seconda procedura di aborto.

(...)

Nel caso in cui la paziente desideri continuare la gravidanza, deve essere condotto un attento monitoraggio ecografico del suo andamento, con particolare attenzione agli arti e alla testa, presso un centro specializzato.

- Paragrafo 4.8

La frequenza della reazione avversa rappresentata dai difetti congeniti deve essere modificata in Comuni e il termine preferito (TP) deve essere modificato con "Malformazioni fetali".

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di prendere Misoone

Avvertenze e precauzioni

Gli operatori sanitari si devono assicurare che, a causa del rischio di insuccesso del metodo e di difetti congeniti osservati nelle gravidanze in corso, le pazienti devono essere informate del rischio di malformazioni fetali e che deve essere programmata

una visita di follow up per controllare che l'espulsione del feto sia stata completata (vedere paragrafo Gravidanza, allattamento e fertilità).

Gravidanza, allattamento e fertilità

La mancata interruzione della gravidanza (continuazione della gravidanza) in seguito all'assunzione di Misoone dopo il primo medicinale (mifepristone) è stata associata **ad un rischio tre volte superiore** di malformazioni congenite, **in particolare paralisi facciale, malformazioni della testa e degli arti.**

(...)

Se decide di continuare la gravidanza, devono essere eseguiti un attento monitoraggio prenatale e ripetuti esami ecografici, con particolare attenzione agli arti **e alla testa**, presso una clinica specializzata.

- Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

Difetti congeniti (malformazioni fetali)

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 gennaio 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	10 marzo 2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	9 maggio 2018