

Anness I

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)
għat-Tqeghid fis-Suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal misoprostol (indikazzjoni gastrointestinali), il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

It-teratoġeniċità hija riskju importanti relatat mal-użu mhux skont it-tikketta ta' Cytotec. Peress li l-użu mhux skont it-tikketta ta' Cytotec huwa prevalenti hafna, twissijiet xierqa fl-SmPC huma importanti sabiex jippermettu lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa jaqsmu deċiżjonijiet infurmati mhux biss sabiex jevitaw esponiment waqt it-tqala, iżda wkoll f'każijiet fejn ikun seħħ esponiment għal misoprostol waqt it-tqala. Għalhekk, bħala sforz tal-imminimizzar tar-riskju, u f'konformità mar-riżultat tal-proċedura ffinalizzata preċedentement (PSUSA/00010354/201705) għal prodotti li fihom misoprostol indikati għal terminazzjoni tat-tqala, hija rakkomandata revizjoni tal-SmPC sabiex tiżdied informazzjoni dwar ir-riskju tat-teratoġeniċità fir-rigward tal-użu waqt it-tqala f'konformità mal-gharfien attwali. Bħala raġuni ewlenija għall-aġġornament hemm il-pubblikazzjoni xjentifika minn Auffret et al. 2016, li appoġġja l-effett ta' esponiment għal misoprostol waqt tqaliet bikrija fuq anomaliji ċerebrali tal-feti, u li kkonfermat ir-riżultati ta' studji epidemjoloġiċi prospettivi preċedenti billi sabet rata ta' malformazzjonijiet tal-fetu fl-istess ordni tad-daqs. Waqt din il-PSUSA, ġew irrappurtati diversi każijiet ta' tiċrita fl-utru, li kollha sehhew b'użu mhux skont it-tikketta. Għalhekk, il-PRAC jirrakkomanda l-aġġornament tal-frekwenza tar-reazzjoni avversa għal medċina (ADR) minn "mhux magħruf" għal "rari" u wkoll iż-żieda ta' deskrizzjoni tal-ADR.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal misoprostol (indikazzjoni gastrointestinali) is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom misoprostol (indikazzjoni gastrointestinali) mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom misoprostol (indikazzjoni gastrointestinali) huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Infommazzjoni dwar il-Prodott
(test għdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.3

Għandha tiżdied kontraindikazzjoni kif ġej:

Misoprostol huwa kontraindikat:

- F'nisa li jistgħu jgħorġu tqal li mhumiex qed jużaw kontraċettiv effettiv (ara sezzjonijiet 4.4, 4.6 u 4.8)

- F'nisa li huma tqal, jew li fihom għet eskluża t-tqala, jew li qed jipplanaw tqala peress li misoprostol iżid it-tonalità tal-utru u l-kontrazzjonijiet fit-tqala li jistgħu jikkawżaw espulsjoni parzjali jew shiħa tal-prodotti tal-konċezzjoni (ara sezzjonijiet 4.4, 4.6 u 4.8). L-użu fit-tqala għe assoċjat ma' difetti fit-twelid.

- Sezzjoni 4.6

Għandha tiġi reveduta twissija kif ġej:

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju tat-teratoġenicità qabel it-trattament b'Cytotec. It-trattament m'għandhux jinbeda sakemm tiġi eskluża t-tqala, u n-nisa għandhom jiġu infurmati b'mod shiħ dwar l-importanza ta' kontraċettiv adegwat waqt li jkunu qed jirċievu t-trattament. Jekk tiġi ssuspettata t-tqala, it-trattament għandu jitwaqqaf immedjatament (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Tqala

Misoprostol huwa kontraindikat f'nisa li huma tqal minhabba li jinduċi kontrazzjonijiet fl-utru u huwa assoċjat ma' abort, twelid prematur, mewt tal-fetu u ~~difetti fit-twelid~~ **malformazzjonijiet tal-fetu**. Esponiment għal misoprostol fl-ewwel trimestru huwa assoċjat ma' riskju miżjud konsiderevoli ta' żewġ difetti fit-twelid: sekwenza ta' Möbius (jiġifieri paralizzazzjoni tan-nervi kranjali VI u VII) u difetti fid-dirgħajn u fir-riġlejn trasversali terminali. **Ġie rrapportat riskju miżjud ta' madwar 3 darbiet fil-malformazzjonijiet fi tqaliet esposti għal misoprostol waqt l-ewwel trimestru, meta mqabbel ma' inċidenza ta' grupp ta' kontroll ta' 2 %.** B'mod partikolari, esponiment qabel it-twelid għal misoprostol għe assoċjat mas-sindrome ta' Moebius (paraliżi tal-wiċċ konġenitali li twassal għal ipomimja, problemi fl-irdigh u fid-deglutinazzjoni u fil-movimenti tal-għajnejn, bi jew mingħajr difetti fid-dirgħajn u fir-riġlejn); **sindrome tal-medda amnijotika (deformitajiet/ amputazzjonijiet fid-dirgħajn u fir-riġlejn, speċjalment clubfoot (meta s-sieq tkun imdawra/s-saqajn ikunu mdawrin 'il ġewwa u 'l isfel), arkeirja, oligodaktili, palatoskisi inter alia) u anomaliji fis-sistema nervuża ċentrali (anomaliji ċerebrali u kranjali bħal anencefalija, idroċefalija, ipoplażija ċerebellari, difetti fit-tubu newrali).** Ġew osservati difetti oħra inkluż artrogripożi.

Konsegwentement:

- In-nisa għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju tat-teratoġenicità.

- Jekk il-pazjenta tkun tixtieq tkompli bit-tqala tagħha wara esponiment għal misoprostol fl-utru, għandu jsir monitoraġġ ta' sken bl-ultrasound tat-tqala b'attenzjoni, b'attenzjoni speċjali għad-dirgħajn u għar-riġlejn u għar-ras.

(...)

- Sezzjoni 4.8

Il-frekwenza tar-reazzjoni avversa ta' difetti fit-twelid għandha tinbidel għal **Komuni**, u t-Terminu Ppreferut (PT) għandu jinbidel għal "**Malformazzjoni tal-fetu**".

Il-frekwenza tar-reazzjoni avversa ta' tiċrita fl-utru għandha tinbidel għal **Rari**. Barra minn hekk, għandha tiżdied referenza (**), flimkien ma' deskrizzjoni taħt it-Tabella:

****Tiċrita fl-utru ġiet irrappurtata b'mod mhux komuni wara teħid tal-prostaglandina waqt it-tieni jew fit-tielet trimestru tat-tqala. Tiċrit fl-utru seħħ partikolarment f'nisa li welldu aktar minn wild wiehed jew f'nisa b'ċikatriċi miċ-ċesarja.**

Fuljett ta' Tagħrif

2. Qabel ma tiehu Cytotec

Tihux Cytotec jekk inti:

• **mara li tista' tohroġ tqila u m'intix tuża metodu ta' kontraċettiv effettiv biex tevita li tohroġ tqila** (ara Sezzjoni "Tqala" għal aktar informazzjoni).

• tqila jew qed tippjara tohroġ tqila **jew m'għandekx test tat-tqala negattiv** peress li dan jista' jikkawża korriment (ara Sezzjoni "Tqala" għal aktar informazzjoni).

Twissijiet u prekawzjonijiet:

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Cytotec, jekk inti

- **tqila jew qed tippjana li tohroġ tqila (ara s-subsezzjoni "tqala" hawn taħt). Minhabba r-riskju għall-fetu, it-trattament tiegħek b'X għandu jitwaqqaf immedjatament.**
- **mara li tista' tohroġ tqila (ara s-subsezzjoni "tqala" hawn taħt). Minhabba r-riskju għall-fetu, huwa importanti li tuża kontraċettiv effettiv waqt li tkun qed tiehu X.**
-

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda' jew qed tissuspetta tqala jew qed tippjana li tohroġ tqila, għandek tiehu parir mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tibda t-trattament.

Tqala:

Tihux Cytotec jekk inti tqila jew jekk inti qed tippjana li tohroġ tqila. It-tabib tiegħek ser ighidlek dwar ir-riskji jekk tohroġ tqila peress li Cytotec jista' jikkawża korriment, twelid prematur jew difetti fit-twelid. Tqaliet esposti għal misoprostol waqt l-ewwel trimestru ġew assoċjati ma' riskju miżjud ta' madwar 3 darbiet fid-difetti fit-twelid, b'mod partikolari paralizi tal-wiċċ, difetti fid-dirgħajn u fir-riglejn, anomaliji ċerebrali u kranjali. Jekk tiġi esposta għal Cytotec waqt it-tqala, tkellem mat-tabib tiegħek. Jekk tiddeċiedi li tkompli bit-tqala, għandu jsir monitoraġġ ta' qabel it-twelid bir-reqqa u eżaminazzjonijiet bl-ultrasound ripetuti, b'attenzjoni speċjali għad-dirgħajn u għar-riglejn u għar-ras.

4. Effetti sekondarji possibbli

Effetti sekondarji serji:

Komuni:

Difetti fit-twelid (malformazzjonijiet tal-fetu). Jekk tohroġ tqila waqt it-trattament, ieqaf hu Cytotec immedjatament u fittex parir mediku.

Rari:

Tiċrit tal-utru (tiċrita fl-utru) wara għoti tal-prostaglandini fit-tieni jew fit-tielet trimestru tat-tqala, prinċipalment f'nisa bi twelid preċedenti ta' wild jew b'ċikatriċi ta' ċesarja. Fittex attenzjoni medika urġenti.

Mhux magħruf:

~~Difetti fit-twelid~~

~~Tiċrit tat-tessut fl-utru~~

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Frar 2018
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	07/04/2018
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	06/06/2018