

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru misoprostol (indicație gastro-intestinală), concluziile științifice sunt următoarele:

Teratogenitatea este un risc important legat de utilizarea Cytotec „fără respectarea indicațiilor”. Deoarece utilizarea Cytotec „fără respectarea indicațiilor” este foarte răspândită, atenționările corespunzătoare din RCP sunt importante pentru a permite profesioniștilor din domeniul sănătății să ia decizii în cunoștință de cauză nu doar pentru a evita expunerea în timpul sarcinii, ci și pentru cazurile când expunerea la misoprostol a survenit în timpul sarcinii. Prin urmare, ca efort de micșorare a riscului și în concordanță cu rezultatul procedurii finalizate anterior (PSUSA/00010354/201705) pentru produsele care conțin misoprostol indicate pentru întreruperea sarcinii, se recomandă o revizuire a RCP pentru a adăuga informații despre riscul teratogen în legătură cu utilizarea în timpul sarcinii, în concordanță cu cunoștințele actuale. Baza principală pentru actualizare este publicația științifică semnată de Auffret și colaboratorii, 2016, care a susținut efectul expunerii la misoprostol în perioada timpurie a sarcinii asupra anomaliilor cerebrale ale feților, și care a confirmat rezultatele studiilor epidemiologice prospective anterioare, prin descoperirea unei rate de malformații fetale cu același ordin de mărime. Au fost raportate câteva cazuri de ruptură uterină în timpul acestui PSUSA, toate având loc la utilizarea „fără respectarea indicațiilor”. Prin urmare, PRAC recomandă actualizarea frecvenței reacției adverse la medicament (RA) de la „cu frecvență necunoscută” la „rare” și de asemenea adăugarea unei descrieri a RA.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru misoprostol (indicație gastro-intestinală), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin misoprostol (indicație gastro-intestinală) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin misoprostol (indicație gastro-intestinală) sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este ~~țâiat~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.3

Trebuie adăugată o contraindicație după cum urmează:

Misoprostol este contraindicat:

- La femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficace (vezi pct. 4.4, 4.6 și 4.8)

- La femeile gravide, sau la care sarcina nu a fost exclusă, sau care planifică o sarcină, deoarece misoprostol crește tonusul uterin și contracțiile în timpul sarcinii, ceea ce poate provoca expulzia totală sau parțială a produsului de concepție (vezi pct. 4.4, 4.6 și 4.8). Utilizarea în timpul sarcinii a fost asociată cu defecte congenitale.

- Punctul 4.6

O atenționare trebuie revizuită după cum urmează:

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate despre riscul teratogen înainte de tratamentul cu Cytotec. Tratamentul nu trebuie inițiat până când sarcina nu este exclusă, iar femeile trebuie să fie consiliate exhaustiv despre importanța utilizării metodelor contraceptive adecvate în timp ce urmează tratamentul. Dacă se suspectează existența sarcinii, tratamentul trebuie întrerupt imediat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Sarcina

Misoprostol este contraindicat la femeile gravide deoarece induce contracții uterine și este asociat cu avort, naștere prematură, deces fetal și defecte fetale malformații-fetale. Expunerea la misoprostol în primul trimestru este asociată cu un risc semnificativ crescut pentru două defecte congenitale: sindromul Möbius (adică paralizii ale nervilor cranieni VI și VII) și defecte transversale terminale ale membrilor. A fost raportat un risc de malformații crescut de aproximativ 3 ori la sarcinile expuse la misoprostol în timpul primului trimestru, în comparație cu o incidență de 2% din grupul de control. Expunerea prenatală la misoprostol a fost asociată în special cu sindromul Moebius (paralizie facială congenitală ducând la hipomimie, tulburări de supt și deglutiție și mișcări oculare, cu sau fără defecte ale membrilor); sindromul bridelor amniotice (deformări/amputații ale membrilor, în special picior varus, acheirie, oligodactilie, despicătură de palat, printre altele) și anomalii ale sistemului nervos central (anomalii cerebrale și craniene precum anencefalia, hidrocefalia, hipoplazia cerebeloasă, defecte de tub neural). Au fost observate și alte defecte, inclusiv artrogripoza.

Prin urmare:

- Femeile trebuie informate asupra riscului teratogen.

- Dacă pacienta dorește să continue sarcina după expunerea la misoprostol *in utero*, trebuie efectuată o monitorizare ecografică atentă a sarcinii, cu atenție specială asupra membrilor și capului.

(...)

- Punctul 4.8

Frecvența reacției adverse defecte congenitale trebuie schimbată în **Frecvente**, iar termenul preferat (TP) trebuie schimbat în „**Malformații fetale**”.

Frecvența reacției adverse ruptură uterină trebuie schimbată în **Rare**. În plus, trebuie adăugată o mențiune (**) împreună cu o descriere sub tabel:

**** Ruptura uterină a fost raportată mai puțin frecvent după administrarea de prostaglandine în timpul celui de-al doilea sau a celui de-al treilea trimestru de sarcină. Rupturile uterine au avut loc în special la femeile multipare sau la femeile cu o cicatrice după operația cezariană.**

Prospect

2. Înainte să luați Cytotec

Nu luați Cytotec dacă:

• **sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă și nu utilizați metode contraceptive eficace pentru a evita să rămâneți gravidă** (vezi punctul „Sarcina” pentru mai multe informații).

• sunteți gravidă sau încercați să rămâneți gravidă **sau nu aveți un test de sarcină negativ** deoarece poate provoca un avort spontan (vezi punctul „Sarcina” pentru mai multe informații).

Atenționări și precauții:

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Cytotec, dacă:

- **sunteți gravidă sau planificați să rămâneți gravidă (vezi subpunctul „Sarcina” de mai jos). Din cauza riscului pentru făt, tratamentul dumneavoastră cu X trebuie întrerupt imediat.**
- **sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă (vezi subpunctul „Sarcina” de mai jos). Din cauza riscului pentru făt, este important să utilizați metode contraceptive eficiente în timp ce luați X.**
-

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, sau suspectați o sarcină sau intenționați să rămâneți gravidă, trebuie să cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a începe tratamentul.

Sarcina:

Nu luați Cytotec dacă sunteți gravidă sau planificați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră vă va informa despre riscuri dacă rămâneți gravidă, deoarece Cytotec poate provoca avort spontan, naștere prematură sau defecte congenitale. Sarcinile expuse la misoprostol în timpul primului trimestru au fost asociate cu un risc crescut de aproximativ 3 ori de defecte congenitale, în special paralizie facială, defecte ale membrelor, anomalii cerebrale și craniene. Dacă sunteți expusă la Cytotec în timpul sarcinii, adresați-vă medicului dumneavoastră. Dacă decideți să continuați sarcina, trebuie efectuată monitorizare prenatală atentă și examinări ecografice repetate, cu o atenție specială asupra membrelor și capului.

4. Reacții adverse posibile

Reacții adverse grave:

Frecvente:

Defecte congenitale (malformații fetale). Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, întrerupeți imediat administrarea Cytotec și cereți sfatul medicului.

Rare:

Ruperea uterului (ruptură uterină) după administrarea de prostaglandine în trimestrul al doilea sau al treilea de sarcină, în special la femei care au mai născut anterior un copil sau cu o cicatrice după o operație cezariană. Solicitați asistență medicală de urgență.

Cu frecvență necunoscută:

~~Defecte congenitale~~

~~Ruperea țesuturilor din uter~~

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh februarie 2018
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	7 aprilie 2018
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	6 iunie 2018