

## **Anexo I**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para misoprostol (indicación ginecológica-interrupción del embarazo), las conclusiones científicas son las siguientes:

Las visitas de seguimiento tras la interrupción del embarazo con misoprostol se consideran obligatorias debido al riesgo de malformaciones fetales en caso de fracaso del método y continuación del embarazo. Es importante que tanto la ficha técnica como el prospecto incluyan suficientes advertencias sobre la necesidad de realizar estas visitas de seguimiento.

Se ha establecido que la exposición a misoprostol durante el embarazo puede causar una variedad de malformaciones fetales. En la sección 4.6 de la ficha técnica actual solo se mencionan el síndrome de Moebius (parálisis facial) y el síndrome de bridas amnióticas (distintas malformaciones de las extremidades). Durante el periodo de referencia, Auffret *et al.*, 2016, publicó el mayor estudio prospectivo de cohortes sobre el riesgo de malformaciones en fetos expuestos a misoprostol durante el primer trimestre de embarazo. De los 183 embarazos expuestos a misoprostol, se identificaron cuatro malformaciones mayores relacionadas con el sistema nervioso central (hidrocefalia, encefalocele, hipoplasia cerebelosa y síndrome de interrupción del tallo hipofisario). También se han notificado casos de malformaciones del sistema nervioso central posteriores a la exposición al misoprostol en el pasado en los estudios de Vauzelle *et al.*, 2013, Barbero *et al.*, 2011, Dal Pizzol *et al.*, 2008, y Orioli *et al.*, 2000. El patrón de malformaciones que se describe en la sección 4.6 de la ficha técnica se debe actualizar de acuerdo con esta información.

En cuanto a la frecuencia de malformaciones, el estudio publicado por Auffret *et al.*, 2016, confirma los resultados de estudios epidemiológicos prospectivos previos con una tasa de malformaciones en el mismo orden de magnitud (un 5,5% en Auffret *et al.* 2016; un 4% en Vauzelle *et al.*, 2013; un 6,5% en Barbero *et al.*, 2011; un 4,2% en Dal Pizzol *et al.*, 2008). Un metaanálisis de los estudios combinados reveló un cociente de posibilidades de malformaciones fetales de 2,7 (intervalo de confianza del 95%: 1,54-4,74).

El término "malformación fetal" se considera más adecuado que "defectos de nacimiento". "Malformación fetal" incluye el diagnóstico realizado tanto en el útero como después del parto, mientras que "los defectos de nacimiento" solo hacen referencia al diagnóstico posparto.

Además, uno de los Estados Miembros propuso añadir "hipomimia, dificultades de succión y deglución y movimientos oculares", que son las consecuencias neonatales que se describen para el síndrome de Moebius. El PRAC considera que se trata de información importante para profesionales sanitarios y pacientes y apoya la propuesta del titular de la autorización de comercialización de incluir esta información en la sección 4.6 de la ficha técnica.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para misoprostol (indicación ginecológica-interrupción de embarazo), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) misoprostol (indicación ginecológica-interrupción del embarazo) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros

medicamentos que contienen misoprostol (indicación ginecológica-interrupción del embarazo) y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados miembros concernidos, así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

## **Anexo II**

**Modificaciones de la información del producto para el(los) medicamento(s)  
autorizado(s) por procedimiento nacional**

**Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto** (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

#### **Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto**

- Sección 4.4

La exposición del feto a misoprostol o mifepristona aumenta el riesgo de aparición de síndrome de Moebius y/o síndrome de bridas amnióticas y/o anomalías del sistema nervioso central (ver sección 4.6). Se debe considerar otro método de interrupción del embarazo. En caso de continuación del embarazo, se debe realizar un seguimiento minucioso mediante ecografía en centros especializados.

- Sección 4.6

**El fracaso del aborto inducido (continuación del embarazo)** El uso en el embarazo se ha asociado a **un riesgo 3 veces mayor de** defectos/malformaciones congénitas en el caso de continuación del embarazo tras la exposición a la mifepristona y el misoprostol o el misoprostol solo, **comparado con el grupo control (alrededor de 2 %)**. **En particular,** la exposición prenatal al misoprostol se ha asociado al síndrome de Moebius (parálisis facial congénita **que puede dar lugar a hipomimia, dificultades de succión y deglución y movimientos oculares,** con o sin defectos en las extremidades) y con síndrome de bridas congénitas (deformidades en las extremidades/amputaciones, especialmente pie zambo, aqueiria, oligodactilia, trastorno del paladar hendido entre otros), **y anomalías del sistema nervioso central (anomalías cerebrales y craneales como anencefalia, hidrocefalia, hipoplasia cerebelosa, defectos del tubo neural).**

Las mujeres que consideren la interrupción médica del embarazo deben estar informadas sobre los riesgos para el feto si la interrupción no se produce y no deseen someterse a otro procedimiento de interrupción del embarazo.

(...)

Si la paciente desea continuar con su embarazo, se realizará un control minucioso del embarazo mediante ecografías en un centro especializado, con atención especial a las extremidades **y la cabeza.**

- Sección 4.8

La frecuencia de las reacciones adversas de trastornos congénitos se debe establecer como **Frecuentes** y el término preferido (TP) se debe cambiar por "**Malformación fetal**".

#### **Prospecto**

- Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar X

Advertencias y precauciones

**Los profesionales sanitarios se deben asegurar de que, debido al riesgo de fracaso del método y de los defectos de nacimiento observados en los embarazos que continúan, se informe a los pacientes sobre el riesgo de teratogenicidad y se programe una visita de seguimiento con el fin de comprobar que la expulsión se ha**

**completado (ver sección Embarazo, lactancia y fertilidad).**

Embarazo, lactancia y fertilidad

El fracaso de la interrupción del embarazo (continuación del embarazo) tras la administración de MisoOne después del primer medicamento (mifepristona) se ha asociado con **riesgo 3 veces mayor de defectos congénitos, en particular parálisis facial, malformaciones de cabeza y extremidades.**

(...)

Si decide continuar con el embarazo, se debe realizar un control prenatal exhaustivo con ecografías en una clínica especializada con especial atención a las extremidades **y a la cabeza.**

- Sección 4. Posibles efectos adversos

Otros efectos adversos:

**Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

**Defectos de nacimiento (malformaciones fetales)**

### **Anexo III**

#### **Calendario para la implementación de este dictamen**

## Calendario para la implementación de este dictamen

|                                                                                                                                                   |                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Adopción del dictamen del CMDh:                                                                                                                   | Reunión del CMDh de enero de 2018 |
| Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:                                                    | 10/03/2018                        |
| Implementación del dictamen por los Estados miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización): | 9/05/2018                         |