

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da autorização de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o misoprostol (indicação ginecológica - interrupção da gravidez), as conclusões científicas são as seguintes:

As consultas de acompanhamento após a interrupção médica da gravidez com misoprostol são consideradas obrigatórias devido ao risco de malformações no feto em caso de falha do método e de continuação da gravidez. É importante que tanto o resumo das características do medicamento (RCM) como o folheto informativo (FI) contenham avisos suficientes acerca da necessidade destas consultas de acompanhamento.

Está determinado que a exposição ao misoprostol durante a gravidez pode causar uma série de malformações no feto. Na secção 4.6 do atual RCM apenas são mencionadas a síndrome de Moebius (paralisia facial) e a síndrome das bandas amnióticas (várias deficiências dos membros). Durante o intervalo, Auffret et al. 2016 publicaram o maior estudo prospetivo com coortes acerca do risco de malformações em fetos expostos ao misoprostol durante o primeiro trimestre de gravidez. Nas 183 gravidezes expostas ao misoprostol, foram identificadas quatro malformações major relacionadas com o sistema nervoso central (hidrocefalia, encefalocele, hipoplasia cerebelar e síndrome de interrupção da haste hipofisária). Foram igualmente relatados casos de malformações do sistema nervoso central após exposição ao misoprostol em estudos anteriores de Vauzelle et al., 2013, Barbero et al., 2011, Dal Pizzol et al., 2008 e Orioli et al., 2000. O padrão de malformações descrito na secção 4.6 do RCM deve ser atualizado, de acordo com estes conhecimentos.

Relativamente à frequência das malformações, o estudo publicado por Auffret et al, 2016 confirma os resultados de estudos epidemiológicos prospetivos anteriores, com uma taxa de malformações na mesma ordem de grandeza (5,5% em Auffret et al. 2016; 4% em Vauzelle et al., 2013; 6,5% em Barbero et al., 2011; 4,2% em Dal Pizzol et al., 2008). Uma metanálise dos estudos combinados revelou uma taxa de probabilidade de malformações no feto de 2,7 (95% intervalo de confiança: 1,54—4,74).

O termo “malformações no feto” é considerado mais adequado do que “defeitos congénitos”. “Malformações no feto” abrange ambos os diagnósticos — intra-uterino e pós-parto — enquanto que “defeitos congénitos” apenas se refere ao diagnóstico pós-parto.

Além disso, um Estado Membro propôs a adição de “hipomímia, problemas de sucção e deglutição e do movimento ocular” que são consequências neonatais descritas na síndrome de Moebius. O PRAC considera que esta informação é importante para os profissionais de saúde e para as doentes e apóia a proposta do titular da autorização de introdução no mercado de incluir esta informação na secção 4.6 do RCM.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da autorização de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao misoprostol (indicação ginecológica - interrupção da gravidez) o CMDh considera que a relação benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) misoprostol (indicação ginecológica - interrupção da gravidez) se mantém inalterada, condicionada às alterações propostas para a informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da autorização de introdução no mercado dos medicamentos no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que

contêm misoprostol (indicação ginecológica - interrupção da gravidez) estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e os requerentes/titulares de autorização de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

A exposição do feto a misoprostol ou mifepristona aumenta o risco de desenvolver síndrome de Moebius e/ou síndrome das bandas amnióticas **e/ou anomalias do sistema nervoso central (ver secção 4.6)**. Deve considerar-se um segundo procedimento de interrupção da gravidez. No caso de continuação da gravidez, ter-se-á de realizar uma monitorização atenta através de ecografia em centros especializados.

- Secção 4.6

A falha na interrupção da gravidez (continuação da gravidez) O uso na gravidez foi associada a **um aumento do risco, em 3 vezes mais, de** defeitos congénitos/malformações para as gravidezes em curso expostas a mifepristona e misoprostol ou apenas a misoprostol, **em comparação com o grupo de controlo (cerca de 2 %)**. **Em particular, a** exposição pré-natal a misoprostol foi associada a síndrome de Moebius (paralisia facial congénita **levando a hipomímia, problemas de sucção e deglutição e movimentos oculares**, com ou sem defeitos dos membros) e com síndrome das bandas amnióticas (deformações nos membros / amputações, sobretudo pé boto, aquiria, oligodactilia, fenda palatina, entre outros), **e anomalias do sistema nervoso central (anomalias cerebrais e cranianas, como anencefalia, hidrocefalia, hipoplasia cerebelar, defeitos do tubo neural)**.

As mulheres que estejam a considerar a interrupção médica da gravidez devem ser aconselhadas com precisão sobre os riscos para o feto caso ocorra uma falha do aborto e não seja desejável um segundo processo de interrupção da gravidez.

(...)

Caso a doente pretenda continuar com a sua gravidez, tem de estabelecer-se uma monitorização ecográfica cuidadosa da gravidez num centro especializado, com especial atenção aos membros **e à cabeça**.

- Secção 4.8

A frequência das reações adversas dos defeitos congénitos deve ser revista para **Frequentes**, e o termo preferencial (PT) deve ser alterado para "**malformações no feto**".

Folheto informativo

- Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar X

Advertências e precauções

Os profissionais de saúde devem assegurar que, devido ao risco de falha do método e aos defeitos congénitos observados nas gravidezes em curso, as doentes estão a ser informadas sobre o risco de teratogenicidade e que terá de ser marcada uma consulta de acompanhamento para verificar que a expulsão foi concluída (ver secção

Gravidez, amamentação e fertilidade).

Gravidez, amamentação e fertilidade

A falha na interrupção da gravidez (continuação da gravidez) após tomar X depois do primeiro medicamento (mifepristona) foi associada a **um aumento do risco, em 3 vezes mais, de defeitos congénitos, em particular paralisia facial, malformações na cabeça e nos membros.**

(...)

Se decidir continuar com a gravidez, tem de se efetuar uma monitorização pré-natal cuidadosa e exames ecográficos repetidos, com particular atenção aos membros **e à cabeça**, numa clínica especializada.

- Secção 4. Efeitos secundários possíveis

Outros efeitos secundários

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

Defeitos congénitos (malformações no feto)

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de janeiro de 2018
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	10 de março de 2018
Implementação da posição pelos Estados Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	9 de maio de 2018