

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 cu privire la RPAS(-uri) pentru misoprostol (indicație ginecologică – întreruperea sarcinii), concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Vizita de control după întreruperea medicamentoasă a sarcinii cu misoprostol este considerată obligatorie datorită riscului de malformații fetale în cazul eșecului metodei și a continuării sarcinii. Este important ca atât Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) cât și Prospectul Produsului (PP) să conțină suficiente atenționări cu privire la necesitatea vizitelor de control.

Este recunoscut faptul că expunerea la misoprostol în timpul sarcinii poate cauza anumite malformații fetale. La punctul 4.6 al actualului RCP sunt menționate numai sindromul Moebius (paralizia facială) și sindromul de bridă amniotică (cu diferite defecte la nivelul membrelor). Între timp, Auffret et al. 2016 au publicat cel mai amplu studiu prospectiv de cohortă cu privire la riscul de malformații la feții expuși la misoprostol în cursul primului trimestru de sarcină. În cadrul celor 183 de sarcini expuse la misoprostol, au fost identificate patru malformații majore în legătură cu sistemul nervos central (hidrocefalie, encefalocel, hipoplazia cerebeloasă și sindromul de întrerupere a tijei hipofizare). Au fost de asemenea raportate în trecut cazuri de malformații la nivelul sistemului nervos central după expunerea la misoprostol de către Vauzelle et al., 2013, Barbero et al., 2011, Dal Pizzol et al., 2008 și Orioli et al., 2000. Modelul malformațiilor descrise la pct. 4.6 al RCP necesită actualizare în conformitate cu aceste cunoștințe.

În ceea ce privește frecvența malformațiilor, studiul publicat de Auffret et al. 2016 confirmă rezultatele publicate anterior în cadrul studiilor epidemiologice prospective, cu o rată a malformațiilor având aceeași magnitudine (5.5% la Auffret et al. 2016; 4% la Vauzelle et al., 2013; 6.5% la Barbero et al., 2011; 4.2% la Dal Pizzol et al., 2008). O meta-analiză a studiilor combinate indică o rată a riscului (OR) pentru malformații fetale de 2,7 (95% interval de încredere: 1,54-4,74).

Termenul "Malformații fetale" este considerat ca fiind mai adecvat decât "malformații congenitale". "Malformații fetale" este un termen care acoperă atât diagnosticul in utero, cât și pe cel efectuat postpartum, în timp ce "malformații congenitale" constituie strict un diagnostic postpartum.

Mai mult, un MS a propus adăugarea completării "hipomimie, tulburări de supt și de deglutiție și ale mișcărilor oculare", care sunt consecințe neonatale descrise ca asociate sindromului Moebius. PRAC consideră că aceasta constituie o informație importantă pentru profesioniștii în domeniul sănătății și pentru pacienți și susține propunerea DAPP de a include această informație la pct. 4.6 al RCP.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației / autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru misoprostol (indicație ginecologică – întreruperea sarcinii), CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin misoprostol (indicație ginecologică – întreruperea sarcinii) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh se poziționează pentru efectuarea variației la termenii Autorizației/Autorizațiilor de punere pe piață a produselor în domeniul acestei evaluări unice RPAS. În măsura în care și alte medicamente care conțin misoprostol (indicație ginecologică - întreruperea sarcinii) sunt în prezent autorizate în UE sau sunt supuse unor proceduri ce vizează autorizarea lor viitoare în UE, CMDh recomandă ca Statele

Membre implicate și aplicantul/deținătorul autorizației de punere pe piață să ia în considerare această poziție a CMGh.

Anexa II

Amendamente ale informațiilor despre produs ale medicamentului/medicamentelor autorizate național

Amendamente ce trebuie incluse în secțiunile relevante ale Informațiilor despre Produs
(textul nou este subliniat sau aldin, textul ce trebuie șters este ~~țâiat~~)

Rezumatul Caracteristicilor Produsului

- Punctul 4.4

Expunerea fătului la misoprostol sau mifepristonă crește riscul de dezvoltare a sindromului Moebius și/sau a sindromului de bridă amniotică și/sau a anomaliilor la nivelul sistemului nervos central (vezi pct. 4.6). Se va avea în vedere o a doua procedură de întrerupere a sarcinii. În cazul continuării sarcinii, o monitorizare atentă prin examen ecografic trebuie efectuată în centre specializate.

- Punctul 4.6

Eșecul întreruperii sarcinii (sarcina în derulare) Administrarea în sarcină a fost asociat cu creșterea de 3 ori a riscului de defecte/malformații congenitale pentru sarcinile în evoluție expuse la mifepristonă și misoprostol sau doar la misoprostol, comparativ cu grupul de control (circa 2 %). În mod particular, expunerea prenatală la misoprostol a fost asociată cu sindrom Moebius (paralizie facială congenitală ce poate duce la hipomimie, tulburări ale suptului și ale deglutiției și tulburări ale mișcărilor oculare, cu sau fără malformații ale membrelor) și cu sindrom de bridă amniotică (deformări/amputații ale membrelor, în special picior varus, acheirie, oligodactilie, gură de lup) și anomalii ale sistemului nervos central (anomalii cerebrale și craniene, cum sunt anencefalia, hidrocefalia, hipoplazia cerebeloasă, defecte ale tubului neural).

Pacientele care au în vedere întreruperea pe cale medicamentoasă a sarcinii trebuie informate complet în legătură cu riscurile pentru făt în cazul în care se produce un eșec al avortului și nu se dorește o a doua procedură de întrerupere a sarcinii.

(...)

În cazul în care pacienta dorește să continue sarcina, o monitorizare ecografică atentă a sarcinii, cu o atenție specială asupra membrelor și a capului, trebuie instituită într-un centru specializat.

- Punctul 4.8

Frecvența reacției adverse defecte congenitale trebuie revizuită la categoria **“Frecvente”**, iar termenul preferat (TP) care trebuie modificat este **“Malformații fetale”**.

Prospectul Produsului

- Punctul 2. Ce trebuie să știți înainte să luați X

Atenționări și precauții

Datorită riscului de eșec al metodei și al malformațiilor congenitale observate în cazul continuării acestor sarcini, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să se asigure că pacientele sunt informate cu privire la riscul teratogenității și că este programată o vizită de control pentru confirmarea faptului că expulzia a fost completă (a se vedea secțiunea „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Eșecul întreruperii sarcinii (continuarea sarcinii) în urma administrării X după primul medicament (mifepristonă) a fost asociat cu **creșterea de 3 ori a riscului de** malformații congenitale, **în special paralizia facială, malformații la nivelul capului și membrelor**.

(...)

Dacă decideți să continuați sarcina, sunt necesare monitorizarea prenatală atentă și examene ecografice repetate, cu o atenție specială asupra mâinilor și picioarelor **și asupra capului**, într-un centru specializat. Medicul dumneavoastră vă va oferi mai multe recomandări în acest sens.

- Punctul 4. Reacții adverse posibile

Alte reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Malformații congenitale (malformații fetale)

Anexa III

Programare pentru implementarea acestei poziții

Programare pentru implementarea acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Ianuarie 2018 ședința CMDh
Transmitere către Autoritățile Naționale Competente a traducerilor anexelor acestei poziții:	10 Martie 2018
Implementarea poziției de către Statele Membre (depunerea variației de către Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață):	9 Mai 2018