

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 diclofenaco/misoprostol, las conclusiones científicas son las siguientes:

A partir de un estudio de Auffret *et al.* 2016 sobre el efecto de la exposición al misoprostol al inicio del embarazo en las anomalías cerebrales que presentaron una tasa de malformaciones fetales en el mismo orden de magnitud que los estudios epidemiológicos prospectivos previos, y en vista de los datos presentados en los IPS revisados para el diclofenaco/misoprostol, el PRAC consideró que una revisión del resumen de las características del producto (RCP) para reflejar su teratogenicidad estaba justificada. Además, el PRAC también consideró importante que los posibles riesgos asociados a la exposición a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco en mujeres embarazadas se reflejen en la información del producto, en consonancia con el texto proporcionado en los RCP del ácido acetilsalicílico y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos sobre su uso durante el embarazo y el riesgo de aborto espontáneo y malformaciones congénitas, según lo acordado por el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) en abril de 2004 – (Ref.: EMEA/12148/04/Final).

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

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para diclofenaco/misoprostol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) diclofenaco/misoprostol 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 diclofenaco/misoprostol 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 4.3

Se debe añadir una contraindicación de la siguiente manera:

[XX] está contraindicado en:

[...]

- Mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos (ver secciones 4.4, 4.6 y 4.8)

[...]

- Sección 4.4

Se debe corregir una advertencia de la siguiente manera:

~~Uso e~~**En mujeres premenopáusicas en edad fértil** (ver también la sección 4.3) **[nombre del medicamento]** ~~no debe utilizarse en mujeres premenopáusicas~~ a menos que estén utilizando métodos anticonceptivos efectivos y se les haya advertido sobre los riesgos de tomar el medicamento en caso de estar embarazadas (ver sección 4.6).

La etiqueta debe indicar: «No debe utilizarse en mujeres premenopáusicas **en edad fértil** a menos que utilicen métodos anticonceptivos efectivos».

- Sección 4.6

Embarazo

[XX] está contraindicado en mujeres embarazadas y en mujeres que tienen intención de quedarse embarazadas.

Misoprostol:

~~porque m~~**Misoprostol induce contracciones uterinas y está relacionado con el aborto, el nacimiento prematuro, y la muerte fetal y las malformaciones fetales. El uso de misoprostol se ha relacionado con las anomalías congénitas. Se ha notificado un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de malformaciones en los embarazos expuestos al misoprostol durante el primer trimestre, en comparación con una incidencia del grupo control del 2 %. En particular, la exposición prenatal al misoprostol se ha relacionado con el síndrome de Möbius (parálisis facial congénita que conduce a hipomimia, problemas de succión y deglución y movimientos oculares, con o sin anomalías en las extremidades); el síndrome de bridas amnióticas (deformidades/amputaciones de las extremidades, especialmente pie zambo, aqueiría, oligodactilia, paladar hendido, entre otros) y anomalías del sistema nervioso central (anomalías cerebrales y craneales como anencefalia, hidrocefalia, hipoplasia cerebelosa, anomalías del tubo neural). Se han observado otras anomalías, incluida la artrogriposis.**

Por consiguiente:

- Se debe informar a las mujeres sobre el riesgo de teratogenicidad.

- Si la paciente desea continuar con su embarazo después de la exposición al misoprostol en el útero, se debe llevar a cabo un estrecho seguimiento ecográfico del embarazo, prestando especial atención a las extremidades y la cabeza.

Diclofenaco:

Además, el diclofenaco puede causar el cierre prematuro del ductus arterioso.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar negativamente al embarazo **y/o el desarrollo embrionario/fetal**. Los datos de estudios epidemiológicos indican un mayor riesgo de aborto espontáneo **y de malformación cardíaca y gastrosquisis** tras el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al inicio del embarazo. **El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó desde menos del 1 % hasta aproximadamente el 1,5 %.** Se cree **que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.** En animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas da lugar a un aumento de la pérdida antes y después de la implantación **y de la mortalidad embriofetal.** **Además, se ha notificado un aumento en la incidencia de diversas malformaciones, incluidas las malformaciones cardiovasculares, en animales a los que se les ha administrado un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico.**

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- **toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar);**
- **disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligohidramnios;**

a la madre y al recién nacido, al final del embarazo, a:

- **posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede producirse incluso a dosis muy bajas;**
- **inhibición de las contracciones uterinas que da lugar a un parto retrasado o prolongado.**

Lactancia

[...]

Fertilidad

[...]

Mujeres en edad fértil

Se debe informar a las mujeres en edad fértil no deben sobre el riesgo de teratogenicidad antes del tratamiento con ~~iniciar el tratamiento con~~ diclofenaco/misoprostol. **El tratamiento no debe iniciarse** hasta que se excluya el embarazo, y **las mujeres** deben recibir un asesoramiento completo sobre la importancia de una anticoncepción adecuada durante el tratamiento. Si se sospecha un embarazo, se debe interrumpir el uso del medicamento **tratamiento inmediatamente (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.8).**

- Sección 4.8

La frecuencia de la reacción adversa «anomalías congénitas» se debe cambiar a «Frecuente», y el término preferido se debe cambiar a «malformaciones fetales» de la siguiente manera:

Trastornos congénitos, familiares y genéticos:

Frecuencia «Rara» **«Frecuente»** anomalías congénitas **malformaciones fetales**

Prospecto

Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [XX]

No tome [XX]:

- **si es una mujer en edad fértil y no está utilizando un método anticonceptivo efectivo para evitar quedarse embarazada (ver sección «Embarazo» para obtener más información).**

[...]

Advertencias y precauciones:

Consulte a su médico **o farmacéutico** antes de empezar a tomar [XX]:

- **si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada (ver sección «Embarazo»). Debido al riesgo para el feto, el tratamiento con [XX] debe interrumpirse inmediatamente;**
- **es una mujer en edad fértil (ver también la sección «Embarazo»). Es importante utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras toma este medicamento.**

[...]

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No ~~use~~ **tome [XX]** si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Informe a su médico si tiene intención de quedarse embarazada.

Debido al posible riesgo de daño al feto, debe asegurarse de que no esté embarazada antes de comenzar el tratamiento. Las mujeres que no han alcanzado la menopausia deben utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras toman este medicamento.

Su médico le informará sobre los riesgos si se queda embarazada mientras toma [XX], ya que puede causar un aborto espontáneo, un nacimiento prematuro o la formación anormal del feto (anomalías congénitas). NUNCA tome este medicamento si está embarazada, ya que también puede tener consecuencias graves para su hijo, especialmente en el corazón, los pulmones y/o los riñones, incluida la muerte. Si ha recibido tratamiento con este medicamento durante el embarazo, consulte a su médico. Si decide continuar con el embarazo, se debe llevar a cabo un estrecho seguimiento ecográfico del embarazo, prestando especial atención a las extremidades y la cabeza.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento si está en periodo de lactancia. No utilice [XX] mientras está en periodo de lactancia.

~~Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.~~

4. Posibles efectos adversos

~~Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas~~ **Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas**
formación anormal del feto ~~anomalías congénitas.~~

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 marzo
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	5 de mayo de 2018
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	4 de julio de 2018