

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o Relatório de Avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o diclofenac/misoprostol, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base num estudo realizado por Auffret *et al.* em 2016 sobre o efeito da exposição ao misoprostol em termos de anomalias cerebrais durante o início da gravidez, que demonstrou uma taxa de malformações fetais da mesma ordem de grandeza que a observada em estudos epidemiológicos prospetivos anteriores, e tendo em conta os dados apresentados no(s) RPS revisto(s) para o diclofenac/misoprostol, o PRAC considerou necessária uma revisão do Resumo das Características do Medicamento (RCM) para refletir a sua teratogenicidade. Adicionalmente, o PRAC também considerou importante que os possíveis riscos associados à exposição a anti-inflamatórios não esteroides, como o diclofenac, em mulheres grávidas, em linha com o texto fornecido nos RCM do ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides em relação à utilização durante a gravidez, e o risco de aborto espontâneo e malformações congénitas como acordado pelo Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP) em abril de 2004 – (Ref: EMEA/12148/04/Final), devem ser refletidos na informação do medicamento.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao diclofenac/misoprostol, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) diclofenac/misoprostol se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm diclofenac/misoprostol 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 o requerente/titulares das Autorizações 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 do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.3

Deve ser adicionada a contraindicação como se segue:

[XX] é contraindicado em:

[...]

- Mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes (ver secções 4.4, 4.6 e 4.8)

[...]

- Secção 4.4

A advertência deve ser revista como se segue:

~~Utilização em mulheres pré-menopáusicas com potencial para engravidar (ver também secção 4.3)~~

[nome do medicamento] não ~~deve~~ **pode** ser utilizado em mulheres ~~pré-menopáusicas~~ **com potencial para engravidar (ver também secção 4.3)**, a menos que estas estejam a utilizar **exceto se estas utilizarem** métodos de contraceção eficazes e ~~tenham sido~~ **se tiverem sido** informadas sobre os riscos da administração do medicamento durante a gravidez (ver secção 4.6).

O rótulo irá referir: “Não ~~dever ser utilizado~~ **utilizar** em mulheres ~~pré-menopáusicas~~ **com potencial para engravidar**, a não ser que utilizem contraceção eficaz.”.

- Secção 4.6

Gravidez

[XX] está contraindicado em mulheres grávidas ou que pretendam engravidar.

Misoprostol:

~~uma vez que~~ O misoprostol induz contrações uterinas e está associado a aborto, parto prematuro, e morte fetal **e malformações fetais**. ~~A utilização de misoprostol tem sido associada a malformações congénitas.~~ **Foi notificado um risco de malformações em grávidas expostas ao misoprostol durante o primeiro trimestre aproximadamente 3 vezes superior em comparação com uma incidência de 2% num grupo controlo. Em particular, a exposição pré-natal ao misoprostol tem sido associada ao síndrome de Moebius (paralisia facial congénita que causa hipomímia, dificuldades de sucção e deglutição e movimentos oculares, com ou sem defeitos nos membros), síndrome da brida amniótica (deformações/amputações de membros, especialmente pé boto, aquiria, oligodactilia, fenda palatina, entre outras) e anomalias do sistema nervoso central (anomalias cerebrais e cranianas como anencefalia, hidrocefalia, hipoplasia cerebelar e defeitos do tubo neural). Foram observados outros defeitos, incluindo artrogripose.**

Por conseguinte:

- As mulheres devem ser informadas do risco de teratogenicidade.

- Se a doente desejar continuar a gravidez após a exposição do útero ao misoprostol, deve ser realizada uma ecografia detalhada para monitorização da gravidez, tendo em especial atenção os membros e a cabeça.

Diclofenac:

O diclofenac também pode provocar o encerramento prematuro do canal arterial.

A inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez **e/ou o desenvolvimento embrionário/fetal**. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto espontâneo **e de malformações cardíacas e gastroquise** após a utilização de inibidores da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. **O risco absoluto de malformações cardiovasculares aumentou de um valor inferior a 1% até aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumenta com a dose e a duração do tratamento.** Em animais, a administração de inibidores da síntese das prostaglandinas demonstrou resultar num aumento das perdas pré e pós-implantação **e da letalidade embriofetal. Adicionalmente, foi reportado a incidência aumentada de várias malformações, incluindo as cardiovasculares, em animais aos quais foi administrado um inibidor da síntese das prostaglandinas durante o período organogenético.**

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese das prostaglandinas podem expor:

o feto a:

- **toxicidade cardiopulmonar (com encerramento prematuro do ducto arterial e hipertensão pulmonar);**
- **disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligo-hidroamniose;**

a mãe e o recém-nascido, no final da gravidez, a:

- **provável prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode ocorrer mesmo com doses muito baixas;**
- **inibição das contrações uterinas resultando em atraso ou prolongamento do trabalho de parto.**

Amamentação

[...]

Fertilidade

[...]

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres em idade fértil **com potencial para engravidar não devem têm** de ser **informadas sobre o risco de teratogenicidade antes do tratamento com** ~~iniciar~~ diclofenac + misoprostol. **O tratamento não pode ser iniciado** até que tenha sido excluída a possibilidade de gravidez, e as **mulheres** devem ser instruídas sobre a importância da utilização de contraceção adequada, enquanto estão em tratamento. Caso se suspeite de gravidez, ~~o uso do medicamento deve~~ **tratamento tem de ser imediatamente interrompido (ver secções 4.3, 4.4 e 4.8).**

- Secção 4.8

A frequência da reação adversa “defeitos congénitos” deve ser alterada para “frequentes”, e o termo preferido deve ser alterado para “malformações fetais” como se segue:

Afeções congénitas, familiares e genéticas:

*Frequência “Raros” “Frequentes” defeitos congénitos **malformações fetais***

Folheto Informativo

Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar [XX]

Não tome [XX]

Se:

- **for uma mulher em idade fértil e não estiver a utilizar um método contraceptivo eficaz para evitar engravidar (ver a secção “Gravidez” para mais informações).**

[...]

Advertências e precauções:

Fale com o seu médico **ou farmacêutico** antes de tomar [XX]

Se:

- **está grávida ou planeia engravidar (ver a secção “Gravidez”). Devido aos riscos para o feto, o seu tratamento com [XX] tem ser interrompido imediatamente.**
- **é uma mulher em idade fértil (ver também a secção “Gravidez”). É importante utilizar um método contraceptivo eficaz enquanto estiver a tomar este medicamento.**

[...]

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Não utilize **tome [XX]** se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar. Deve informar o seu médico se planear engravidar. ~~Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.~~

Devido aos possíveis riscos de lesões no feto, tem de se certificar que não está grávida antes de iniciar o tratamento. As mulheres que ainda não atingiram a menopausa ~~deverão~~ **têm** de utilizar um método contraceptivo eficaz enquanto estiverem a tomar este medicamento.

O seu médico irá informá-la dos riscos caso engravide enquanto está a tomar [XX], uma vez que pode causar um aborto, parto prematuro, malformações no feto (defeitos congénitos). NUNCA deve tomar este medicamento se estiver grávida, uma vez que também pode ter consequências graves no seu filho, especialmente no coração, pulmões e/ou os rins, incluindo morte. Se tiver recebido tratamento com este medicamento durante a gravidez, fale com o seu médico. Se decidir continuar a gravidez, deve ser realizada uma ecografia detalhada para monitorização da gravidez, tendo em especial atenção aos membros e à cabeça

Amamentação

Se está a amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não tome [XX] enquanto estiver a amamentar.

~~Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.~~

4. Efeitos secundários possíveis

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- malformações do feto

Raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

~~-defeitos congénitos~~

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 março |
| Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição: | 5 de maio de 2018 |
| Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado): | 4 de julho de 2018 |