

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 gastrointestinal), las conclusiones científicas son las siguientes:

La teratogenicidad es un riesgo importante relacionado con el uso en indicaciones no autorizadas de Cytotec. Dado que el uso en indicaciones no autorizadas de Cytotec es muy prevalente, las advertencias adecuadas en el RCP son importantes para facilitar que los profesionales sanitarios tomen decisiones informadas, no solo para evitar la exposición durante el embarazo, sino también para los casos en los que se ha producido exposición a misoprostol durante el embarazo. Por lo tanto, en un esfuerzo por minimizar los riesgos, y de acuerdo con el resultado del procedimiento previo finalizado (PSUSA/00010354/201705) para los medicamentos que contienen misoprostol indicados para la interrupción del embarazo, se recomienda, de acuerdo a los conocimientos actuales, la revisión del RCP para incluir información sobre el riesgo de teratogenicidad en relación con su uso durante el embarazo. Entre los principales motivos para la actualización esta la publicación científica de Auffret *et al.* 2016, que corroboró el efecto de la exposición al misoprostol al comienzo del embarazo sobre las anomalías cerebrales de los fetos, y que confirmó los resultados de estudios epidemiológicos prospectivos previos al encontrar una tasa de malformaciones fetales del mismo orden de magnitud. Durante este PSUSA se han notificado varios casos de rotura uterina y todos se produjeron con el uso en indicaciones no autorizadas de Cytotec. Por lo tanto, el PRAC recomienda actualizar la frecuencia de la reacción adversa medicamentosa (RAM) de «frecuencia no conocida» a «rara» y también incluir una descripción de la RAM.

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 misoprostol (indicación gastrointestinal), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) misoprostol (indicación gastrointestinal) 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 gastrointestinal) 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:

Misoprostol está contraindicado:

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

- En mujeres embarazadas o en las que no se ha excluido el embarazo o que tienen intención de quedarse embarazadas, ya que el misoprostol aumenta el tono uterino y las contracciones durante el embarazo, lo que puede provocar la expulsión parcial o total de los productos de la concepción (ver las secciones 4.4, 4.6 y 4.8). El uso durante el embarazo se ha relacionado con anomalías congénitas.

- Sección 4.6

Se debe corregir una advertencia de la siguiente manera:

Mujeres en edad fértil

Se debe informar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo de teratogenicidad antes del tratamiento con Cytotec. El tratamiento no se debe iniciar hasta que se excluya el embarazo, y las mujeres hayan recibido información completa sobre la importancia de una anticoncepción adecuada durante el tratamiento. Si se sospecha un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Embarazo

El misoprostol está contraindicado en mujeres que están embarazadas porque induce contracciones uterinas y está relacionado con el aborto, el nacimiento prematuro, la muerte fetal y las ~~anomalías congénitas~~ **malformaciones fetales**. ~~La exposición al misoprostol en el primer trimestre se relaciona con un riesgo significativamente mayor de dos anomalías congénitas: la secuencia de Möbius (es decir, parálisis de los nervios craneales VI y VII) y las anomalías transversales terminales de las extremidades.~~ **Se notificó un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de malformaciones en los embarazos expuestos a misoprostol durante el primer trimestre, comparado con una incidencia del grupo de control del 2 %. En particular, la exposición prenatal a misoprostol se ha relacionado con el síndrome de Moebius (parálisis facial congénita que conduce a hipomimia, dificultades de succión y deglución y movimientos oculares, con o sin malformaciones en las extremidades); el síndrome de bridas amnióticas (deformidades/amputaciones de las extremidades, especialmente pie zambo, acheiria, oligodactilia, paladar hendido, entre otros) y anomalías del sistema nervioso central (anomalías cerebrales y craneales como anencefalia, hidrocefalia, hipoplasia cerebelosa, defectos 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 deseara continuar con su embarazo tras la exposición a misoprostol en el útero, se realizará un estrecho seguimiento ecográfico del embarazo, prestando especial atención a las extremidades y la cabeza.

(...)

- Sección 4.8

La frecuencia de la reacción adversa de anomalías congénitas se debe cambiar a **Frecuente**, y el término preferido (TP) se debe cambiar a «**Malformación fetal**».

La frecuencia de la reacción adversa de ruptura uterina se debe cambiar a **Rara**. Además, se debe añadir una referencia (**) junto con una descripción debajo de la tabla:

**** Se ha notificado rotura uterina con poca frecuencia tras la ingesta de prostaglandinas durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. Las roturas uterinas se produjeron sobre todo en mujeres multíparas o en mujeres con una cicatriz de cesárea.**

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cytotec

No tome Cytotec:

- 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).

- si está embarazada o está intentando quedarse embarazada o no tiene una prueba de embarazo negativa, ya que puede causar un aborto espontáneo (ver sección «Embarazo» para obtener más información).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Cytotec si:

- **está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada (ver subsección «Embarazo» más abajo). Debido al riesgo para el feto, el tratamiento con X se debe interrumpir de inmediato;**
- **es una mujer en edad fértil (ver subsección «Embarazo» más abajo). Debido al riesgo para el feto, es importante utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras toma X.**
-

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

No tome Cytotec si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico le informará de los riesgos si se queda embarazada, ya que Cytotec puede causar un aborto espontáneo, nacimiento prematuro o defectos de nacimiento. Los embarazos expuestos a misoprostol durante el primer trimestre se han relacionado con un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de defectos de nacimiento, en particular parálisis facial, malformaciones en las extremidades, anomalías cerebrales y craneales. Si está expuesta a Cytotec durante el embarazo, consulte a su médico. Si decide continuar con el embarazo, se le realizará un estrecho seguimiento prenatal y exámenes ecográficos periódicos, prestando especial atención a las extremidades y la cabeza.

4. Posibles efectos adversos

Efectos adversos graves:

Frecuentes:

Defectos de nacimiento (malformaciones fetales). Si se queda embarazada durante el tratamiento, deje de tomar Cytotec de inmediato y busque atención médica.

Raros:

Desgarro del útero (rotura uterina) tras la administración de prostaglandinas en el segundo o tercer trimestre del embarazo, principalmente en mujeres con partos previos o con cicatriz de una cesárea. Busque atención médica urgente.

Frecuencia no conocida:

Anomalías congénitas

Desgarro de los tejidos en el útero

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 febrero de 2018
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	07/04/2018
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	06/06/2018