

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 misoprostol (indicação gastrointestinal) as conclusões científicas são as seguintes:

A teratogenicidade é um risco importante relacionado com a utilização não contemplada na rotulagem de Cytotec. Uma vez que a utilização não contemplada na rotulagem de Cytotec é altamente prevalente, é importante a inclusão de advertências apropriadas no RCM de modo a permitir aos profissionais de saúde tomarem decisões informadas para evitar não só a exposição durante a gravidez como também em casos em que ocorreu exposição ao misoprostol durante a gravidez. Por conseguinte, como um esforço de minimização do risco, e em consonância com o resultado do procedimento anteriormente finalizado (PSUSA/00010354/201705) para medicamentos que contêm misoprostol indicados para a interrupção da gravidez, recomenda-se uma revisão do RCM para acrescentar informação sobre o risco de teratogenicidade em relação à utilização durante a gravidez, de acordo com o conhecimento atual. A principal fundamentação para esta atualização é a publicação científica da autoria de Auffret *et al.* 2016, que corroborou o efeito da exposição ao misoprostol durante a fase inicial da gravidez em anomalias cerebrais dos fetos e que confirmou os resultados de estudos epidemiológicos prospetivos anteriores ao constatar um rácio de malformações fetais da mesma ordem de magnitude. Foram comunicados vários casos de rutura uterina durante esta PSUSA, tendo todos ocorrido com a utilização não contemplada na rotulagem. Por conseguinte, o PRAC recomenda a atualização da frequência da reação adversa medicamentosa (RAM) de “desconhecido” para “raro” e também a adição de uma descrição da RAM.

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 misoprostol (indicação gastrointestinal) o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) misoprostol (indicação gastrointestinal) 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 misoprostol (indicação gastrointestinal) 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 acrescentada uma contraindicação com a seguinte redação:

O misoprostol é contraindicado:

- Em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar contraceção adequada (ver secções 4.4, 4.6 e 4.8)

- Em grávidas, em mulheres nas quais não pode ser excluída uma gravidez ou em mulheres que estão a planear engravidar, uma vez que o misoprostol aumenta o tónus e as contrações uterinas na gravidez, que podem provocar expulsão parcial ou completa do produto de concepção (ver secções 4.4, 4.6 e 4.8). A utilização durante a gravidez tem sido associada a malformações congénitas.

- Secção 4.6

Deve ser revista uma advertência com a seguinte redação:

Mulheres em idade fértil

As mulheres com potencial para engravidar têm de ser informadas acerca do risco de teratogenicidade antes do tratamento com Cytotec. O tratamento não pode ser iniciado até exclusão da gravidez e as mulheres devem ser completamente informadas acerca da importância de uma contraceção adequada durante o tratamento. Caso se suspeite de gravidez, o tratamento tem de ser interrompido imediatamente (ver secções 4.3 e 4.4).

Gravidez

O misoprostol é contraindicado em mulheres grávidas porque induz contrações uterinas e está associado a aborto, parto prematuro, morte fetal e ~~malformações congénitas~~ **malformações fetais**. A exposição ao misoprostol no primeiro trimestre está associada a um risco significativamente aumentado de duas malformações congénitas: sequência de Möbius, ou seja, paralisia de nervos cranianos VI e VII, e alterações na parte terminal dos membros. **Foi comunicado um aumento de aproximadamente 3 vezes do risco de malformações em gravidezes expostas ao misoprostol durante o primeiro trimestre comparativamente a uma incidência de 2% num grupo controlo. Em particular, a exposição pré-natal ao misoprostol tem sido associada a síndrome de Moebius (paralisia facial congénita resultando em hipomímia, dificuldade na sucção e deglutição e nos movimentos oculares, com ou sem defeitos dos membros), síndrome da banda amniótica (deformidades/amputações de membros, em especial, pé boto, aquiria, oligodactilia, fenda palatina, entre outras) e anomalias do sistema nervoso central (anomalias cerebrais e cranianas, tais como anencefalia, hidrocefalia, hipoplasia cerebelosa, defeitos do tubo neural).** Foram observadas outras alterações incluindo artrogripose.

Consequentemente:

- As mulheres devem ser informadas acerca do risco de teratogenicidade.
- Caso a doente pretenda prosseguir com a gravidez após a exposição ao misoprostol *in utero*, tem de ser efetuada uma cuidadosa monitorização ecográfica da gravidez, prestando especial atenção aos membros.

(...)

- Secção 4.8

A frequência da reação adversa “malformações congénitas” deve ser alterada para **Frequentes** e o Termo Preferido (TP) deve ser alterado para “**Malformação fetal**”.

A frequência da reação adversa “rutura uterina” deve ser alterada para **Raros**. Além disso, deve ser acrescentada uma referência (**) juntamente com uma descrição a seguir à Tabela:

****Tem sido comunicada rutura uterina com pouca frequência após toma de prostaglandinas durante o segundo ou o terceiro trimestre da gravidez. As ruturas uterinas ocorreram em especial em mulheres múltiparas ou em mulheres com uma cicatriz de cesariana.**

Folheto Informativo

2. O que precisa de saber antes de tomar Cytotec

Não tome Cytotecse:

- **é uma mulher em idade fértil e não está a utilizar um método contraceutivo eficaz para evitar engravidar** (ver Secção “Gravidez” para obter informação adicional).
- está grávida ou a tentar engravidar **ou se não tiver um teste de gravidez negativo** porque pode causar um aborto (ver Secção “Gravidez” para obter informação adicional).

Advertências e precauções:

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Cytotec, se

- **está grávida ou planeia engravidar** (ver subsecção “Gravidez” a seguir). **Devido ao risco para o feto, o seu tratamento com X tem de ser interrompido imediatamente.**
- **é uma mulher em idade fértil** (ver subsecção “Gravidez” a seguir). **Devido ao risco para o feto, é importante utilizar uma contraceção eficaz enquanto estiver a tomar X.**
-

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez:

Não tome Cytotec se está grávida ou planeia engravidar. O seu médico vai informá-la sobre os riscos se engravidar, pois Cytotec pode causar um aborto, parto prematuro ou malformações congénitas. Gravidezes expostas ao misoprostol durante o primeiro trimestre têm sido associadas com um aumento de aproximadamente 3 vezes do risco de malformações congénitas, em particular, de paralisia facial, defeitos dos membros e anomalias cerebrais e cranianas. Se for exposta a Cytotec durante a gravidez, fale com o seu médico. Se decidir prosseguir com a gravidez, terá de ser efetuada uma cuidadosa monitorização e ecografias repetidas pré-natais, prestando especial atenção aos membros e à cabeça.

4. Efeitos secundários possíveis

Efeitos secundários graves:

Frequentes:

Malformações congénitas (malformações fetais). Se engravidar durante o tratamento, pare de tomar Cytotec imediatamente e consulte o seu médico.

Raros:

Rutura do útero após a administração de prostaglandinas no segundo ou terceiro trimestre da gravidez, principalmente em mulheres que já tiveram filhos ou com uma cicatriz de cesariana. Procure assistência médica imediatamente.

Desconhecidos:

Malformações congénitas

Rutura dos tecidos do útero

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 fevereiro de 2018
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	7 de abril de 2018
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	6 de junho de 2018