

II.FOLHETO INFORMATIVO (FI)

1. O que é Seguro e para que serve

Seguro é indicado para a interrupção médica de gravidez intrauterina em desenvolvimento de até 63 dias de amenorreia.

2. O que precisa saber antes de tomar Seguro

➤ Advertências e precauções

Avisos

Na ausência de estudos específicos, recomenda-se cautela quando a utilização do produto é considerada em pacientes com:

- falha renal
- falha hepática
- desnutrição.

Pacientes com válvulas cardíacas ou que tenham tido um episódio anterior de endocardite infecciosa devem receber tratamento profilático adequado com antibióticos.

Este método requer um envolvimento activo da mulher que deve estar informada sobre os requisitos do método:

- a necessidade de tomar dois comprimidos seguidos, isto é. Tomar primeiro mifepristona e na sequência o misoprostol deve ser administrado 36-48 horas depois,
- a necessidade de uma visita de acompanhamento dentro de 14-21 dias após a ingestão do mifepristona de modo a verificar se a interrupção está completa,
- a possibilidade de falha do método o que pode requerer que a gravidez seja interrompida por um método cirúrgico.

Caso uma gravidez ocorra com um dispositivo intrauterino *in situ*, este dispositivo deve ser removido antes da administração do mifepristona.

A expulsão do produto de concepção pode ocorrer antes da administração do misoprostol (em 1 a 2% de casos). Isto não exclui a visita de acompanhamento para verificar se a interrupção está completa.

Antes do Seguro ser dado a uma mulher que sofreu mutilação genital (MGF) deve-se realizar um exame por um profissional médico qualificado para excluir quaisquer obstáculos anatómicos ao aborto médico.

Porque é importante ter acesso a cuidados médicos adequados caso surja uma emergência, o procedimento de tratamento só pode ser realizado se a paciente tiver acesso a um consultório medico equipado para prover tratamento cirúrgico para interrupções incompletas, ou transfusões de sangue de emergência ou ressuscitação durante o período desde a visita inicial até a alta do médico.

Riscos relacionados ao método

- Falhas

O risco não negligenciável de falha, que ocorre em 4.5 a 7.8% dos casos, torna a visita de acompanhamento obrigatória de modo a verificar se a interrupção foi completa.

A paciente deve ser informada que o tratamento cirúrgico pode ser necessário para conseguir uma interrupção completa.

- Hemorragia

A paciente deve ser informada sobre a ocorrência de hemorragia vaginal prolongada (em média 13 dias após a ingestão do mifepristona, até três semanas em algumas mulheres). Em alguns casos, hemorragia intensa pode requerer a evacuação cirúrgica do útero. A hemorragia não representa de algum modo a interrupção da gravidez visto que também ocorre na maioria dos casos de falha.

A paciente deve ser aconselhada a não viajar para longe do centro de prescrição até que a expulsão total seja confirmada. Ela deve receber instruções precisas sobre quem deve contactar e onde deve ir, no caso de surgimento de algum problema ou emergência, especialmente no caso de hemorragia muito intensa.

Uma visita de acompanhamento deve ter lugar no período de 14-21 dias após a administração da mifepristona para verificar através de meios adequados (exame médico, ultrassonografia, ou medição beta-hCG) que a expulsão do aborto foi concluída e que a hemorragia vaginal parou ou reduziu substancialmente. No caso de persistência da hemorragia (mesmo ligeira) depois da visita de acompanhamento, o seu desaparecimento deve ser verificado algumas semanas depois. Caso se suspeite de gravidez, pode ser necessário outra ultrassonografia para avaliar a sua viabilidade.

A persistência da hemorragia vaginal nesta altura pode significar um aborto incompleto, ou uma gravidez extrauterina não detetada, e uma investigação adequada/tratamento deve ser considerado.

No caso de uma gravidez corrente diagnosticada na visita de acompanhamento, interrupção por outro método deve ser proposta a paciente.

Visto que sangramento intenso que requer curetagem hemostática ocorre em 0.2 a 1.8% dos casos durante o método médico de interrupção de gravidez, deve-se tomar especial cuidado com pacientes com distúrbios hemostáticos com Hipercoagulabilidade, ou com anemia. A decisão de utilizar o método médico ou cirúrgico deve ser tomada com especialistas de acordo com o tipo de distúrbio hemostático e o nível de anemia.

- Infecção

O trato genital está mais susceptível ao aumento de infeções quando o colo está dilatado depois de um aborto ou parto. Existem alguns dados sobre a incidência de infeções pélvicas clinicamente significativas após um aborto médico, mas parece raro e provavelmente ocorre com menos frequência do que após uma aspiração. Muitos dos sintomas de infecção pélvica, tais como dores, não são geralmente específicas e, portanto, um diagnóstico preciso é difícil. Em mulheres com sinais clínicos tais como dor pélvica, abdominal ou sensibilidade anexial, corrimento vaginal e febres, deve-se suspeitar de uma infecção pélvica e deve-se administrar tratamento adequado.

Casos muito raros de choques tóxicos fatais causados por patógenos como endometrioses *Clostridium sordellii*, *Escherichia coli* apresentada com ou sem febre ou outro sintoma óbvio de infecção foram reportados depois de um aborto médico com a utilização de 200mg de mifepristona seguido de administração vaginal não autorizada de comprimidos de misoprostol para uso oral. Não se pode descartar a hipótese de que esta infecção pode também ocorrer com misoprostol vaginal tal como no Seguro. Os clínicos devem estar atentos a esta complicação possivelmente fatal.

- **Outros riscos**

Sintomas relacionados a gravidez tais como náuseas e vômitos podem aumentar após a mifepristona e aumentar ainda mais depois da administração do misoprostol, e estes irão diminuir e desaparecer durante o processo do aborto. Se a dor continuar após a expulsão de produtos de concepção, a sua origem deve ser investigada. A diarreia é o efeito secundário mais comum relacionado a dose e utilização de misoprostol o que normalmente não requer tratamento. Algumas mulheres também reportam calafrios, tremores e/ou aumento de temperatura após a administração do misoprostol.

Em relação a determinação do rhesus e prevenção do rhesus aloimunização, as mesmas medidas gerais são aplicáveis a utilização de aborto médico a semelhança de qualquer interrupção de gravidez.

Quaisquer infecções do trato reprodutivo devem ser tratadas antes que o regime de aborto médico seja administrado.

Durante os rastreios clínicos, gravidezes ocorreram entre abortos e o retorno a menstruação. De modo a evitar uma possível exposição de uma gravidez subsequente relacionada a mifepristona, recomenda-se que relações sexuais sem protecção sejam evitadas até ao aparecimento da primeira menstruação após o aborto. Métodos contraceptivos confiáveis devem, portanto, ser iniciados o mais cedo possível após a administração do misoprostol.

Cuidados na utilização

No caso de uma suspeita de uma falha adrenal recomenda-se a administração de dexametasona. 1mg de dexametasona antagoniza uma dose de 400mg de mifepristona.

Devido a actividade antigluco corticoid da mifepristone, a eficácia da terapia a longo prazo de corticosteróide em pacientes com asma, pode diminuir durante os 3 a 4 dias a seguir a ingestão de mifepristona. A terapia deve ser ajustada.

A diminuição da eficácia do método pode teoricamente ocorrer devido as propriedades anti prostaglandina de medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) incluindo aspirina (ácido acetilsalicílico). Evidências limitadas sugerem que a co-administração e AINEs no dia da administração do misoprostol não influencia de forma adversa os efeitos da mifepristona ou misoprostol e não reduz a eficácia clínica da interrupção médica de uma gravidez.

Acidentes vasculares raros, mas sérios foram reportados a seguir a administração intramuscular análoga de prostaglandina. Por este motivo, as mulheres com factores

de risco para doenças cardiovasculares ou doenças cardiovasculares estabelecidas devem ser tratadas com cuidado.

Método de administração de misoprostol

Durante a administração e por três horas a seguir a ingestão, a paciente deve ser monitorada no centro de tratamento, de modo a não falhar possíveis efeitos agudos da administração do misoprostol.

Ao receber alta do centro de tratamento a mulher deve receber medicação adequada conforme for necessário e receber aconselhamento sobre os possíveis sinais e sintomas que pode ter e ter acesso direto ao centro de tratamento por telefone ou acesso local.

- **Influência nas actividades diárias**
- **Desporte competitivo**
- **Crianças e adolescentes**
- **Tomar/administrar/utilizar outros medicamentos com Seguro**

Mifepristona

Nenhuns estudos de interacção foram realizados em vista da administração da dose única. Sobre a base do metabolismo de mifepristona por CYP3A4, é possível que o cetoconazol, itraconazol, eritromicina, e sumo de uva podem impedir o seu metabolismo (aumentando os níveis de soro de mifepristona). Mais além, rifampicina, dexametasona, hipericão e alguns anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepine) podem induzir o metabolismo da mifepristona (diminuindo os níveis de soro da mifepristona).

Com base na informação sobre a inibição *in vitro*, a co-administração da mifepristona pode levar a um aumento nos níveis de soro de medicamentos que sejam substratos CYP3A4 . Devido a eliminação lenta da mifepristona do corpo, essa interacção pode ser observada durante um período prolongado após a sua administração. Poranto, deve-se ter cuidado quando a mifepristona é administrada com medicamentos que sejam substratos de CYP3A4 e possuem um interval terapêutico pequeno, tais como ciclosporina, tacrolimo, sirolimo, everolimo, alfentanil, diergotamina, ergotamina, fentanil, e quinidina, ou alguns agentes utilizados durante a anestesia geral.

Anti-ácidos contendo magnésio podem piorar a diarreia induzida pelo misoprostol.

- **Tomar/usar/receber Seguro com alimentos**

➤ **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Em animais (vide secção 5.3 dados de segurança Pré-clínicos), o efeito abortivo da mifepristona exclui a própria avaliação de quaisquer efeitos teratogénicos da molécula.

Com doses sub-abortivas, casos isolados de malformações são observados em coelhos, mas não ratas ou ratos, e são muito poucos para serem considerados significativos ou imputáveis a mifepristona.

Em humanos, os poucos casos reportados de malformações não permitem uma avaliação de causalidade só para a mifepristona ou associada a prostaglandina. Portanto os dados são muito limitados para determinar se a molécula é uma teratogénia humana.

Estudos em animais não comprovam a teratogenicidade do misoprostol mas mostraram a sua fetotoxicidade em altas doses.

Não existem actualmente dados clínicos que sugerem a possível ocorrência de malformação após o uso vaginal de misoprostol durante a gravidez. No entanto, em alguns casos em que o misoprostol foi auto-administrado (oralmente ou vaginalmente) de modo a induzir um aborto, os seguintes efeitos deletérios do misoprostol sugerem: malformação de membros, de movimentos do feto e nervos cranianos (hipomímia, anomalias na amamentação, deglutição, e movimentos dos olhos). Até a data, o risco de malformação não pode ser excluído.

Consequentemente:

- As mulheres devem ser informadas que devido ao risco de falha do método médico de interrupção da gravidez e devido ao risco desconhecido para o feto, a visita de acompanhamento é obrigatória (vide secção 4.4 Avisos especiais e precauções de utilização).
- Na eventualidade de se diagnosticar falha do método na visita de controle (possível gravidez), e caso a paciente ainda concorde, a interrupção da gravidez deve ser concluída por outro método.
- Caso a paciente deseje continuar com a gravidez, os dados disponíveis são muito limitados para justificar uma interrupção sistemática de uma gravidez exposta. Nesse caso, um controle cuidadoso da gravidez através de ultrassonografia deve ser realizado.

Aleitamento

Mifepristona é um composto lipofílico e pode teoricamente ser expelido no leite da mãe. No entanto, não existem dados disponíveis. Consequentemente, o Seguro deve ser evitado durante a amamentação.

➤ **Condução de Veículos e utilização de máquinas**

Não foram realizados nenhuns estudos ou efeitos sobre a habilidade de conduzir e utilizar máquinas.

A Mifepristona e o misoprostol podem causar tonturas, o que pode ter um efeito sobre a habilidade de conduzir e utilizar máquinas.

➤ **Informações importantes de Seguro**

3. Como tomar/usar Seguro

Posologia

Um pacote combinado de Comprimidos de Mifepristona & Misoprostol é indicado a interrupção médica de gravidez intrauterina de até 63 dias de gestação. Para os fins deste tratamento, a gravidez é datada a partir do primeiro dia do último período menstrual num ciclo estimado de 28 dias com ocorrência de ovulação a meio do ciclo. A duração da gravidez pode ser determinada a partir do histórico menstrual e através de exame clínico. Uma ultrassonografia pode ser utilizada caso existam dúvidas sobre o tempo de gravidez, ou se suspeitar de gravidez ectópica.

Qualquer dispositivo intrauterino ["DIU"] deve ser removido antes de iniciar o tratamento com mifepristona e misoprostol. A interrupção da gravidez por cirurgia é recomendada nos casos em que os Comprimidos do Pacote Combinado de Mifepristona & Misoprostol não sejam capazes de interromper uma gravidez intrauterina.

A Mifepristona pode ser administrada por ou sob a supervisão de um ginecologista capaz de avaliar a idade gestacional de um embrião e de diagnosticar gravidezes ectópicas. O provedor de saúde treinado deve também ser capaz de realizar um procedimento cirúrgico nos casos de abortos incompletos ou sangramento grave, ou ter feito planos de oferecer esses cuidados através de outros, e ter a capacidade de garantir a Paciente acesso a um centro médico equipado para oferecer transfusões de sangue e ressuscitação se necessário.

A dosagem é mifepristona 200 mg oralmente seguida 1-3 dias mais tarde de misoprostol 800 mcg (4 comprimidos de 200 mcg) por via vaginal. O misoprostol pode ser administrado por um clínico ou auto-administrado pela mulher. Para mulheres nos dias 49-63 de gestação, caso não tenha ocorrido hemorragia 4 horas após a administração de misoprostol, 400 mcg (2 comprimidos de 200 mcg) podem ser administrados por via vaginal ou oral (dependendo da preferência e quantidade de sangramento).

A paciente deve voltar para uma visita de acompanhamento aproximadamente 14 dias após a administração do mifepristona. Esta visita é muito importante para confirmar através de exames clínicos ou ultrassonografia que ocorreu uma interrupção completa da gravidez.

Pacientes que estejam grávidas nesta visita correm risco de má formação do feto resultante do tratamento. Interrupção cirúrgica é recomendada para gerir falhas de tratamentos abortivos.

População pediátrica

O produto não está avaliado para ser utilizado em crianças e adolescentes.

Método de administração

Comprimidos de Misoprostol podem ser administrados por um profissional de saúde (colocar dois comprimidos em cada lado do colo do útero no prolapso vaginal) ou pela própria mulher. A mulher deve ser instruída a lavar bem as mãos antes de inserir o misoprostol o mais profundo possível na vagina, e permanecer reclinada por pelo menos 30 minutos.

4. Efeitos secundários possíveis

Efeitos indesejáveis são classificados sob cabeçalhos de frequência. Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Muito comuns ($\geq 1/10$)

Comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Incomuns ($\geq 1/1,000$, $\leq 1/100$)

Raros ($\geq 1/10,000$ $\leq 1/1,000$)

Muito raros ($< 1/10,000$), desconhecidos (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis)

Distúrbios vasculares	
Raros:	Hipotensão.
Sistema Gastrointestinal	
Comuns:	<ul style="list-style-type: none">• Cólicas, ligeiras ou moderadas.• Náuseas, vômitos, diarreia (estes efeitos gastrointestinais estão relacionados ao uso do misoprostol).
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Incomum:	Hipersensibilidade: erupções cutâneas.
Raros:	Urticaria, eritroderma, eritema nodoso, necrólise epidérmica.
Distúrbios do Sistema reprodutivo e distúrbios da mama	
Muito comuns:	Contrações uterinas ou cólicas (até 70 a 80 %) nas horas a seguir a ingestão de misoprostol.

Comuns:	Hemorragia intensa ocorre em até 5% dos casos e pode ser necessário cureagem e transfusão de sangue em até 1.8% dos casos.
Incomuns:	Infecções a seguir a um aborto: Suspeita de infecção ou infecção confirmada (endometrite, doença inflamatória da pelvis) foram reportados em menos de 1% das mulheres.
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Raros:	Dores de cabeça, mal-estar, sintomas vagais (foram reportadas ondas de calor, tonturas, calafrios) e febres.

Casos muito raros de choque tóxico fatal causado por endometrite *Clostridium sordellii*, apresentada sem febres ou outros sintomas óbvios de infecção, foram reportados. Clínicos devem estar atentos a esta complicação possivelmente fatal (vide secção 4.4 Avisos especiais e precauções de utilização).

4.1 Overdose e antídotos especiais

Não foi reportado nenhum caso de overdose.

No caso de ingestão grave acidental, podem ocorrer sinais de falha adrenal. Sinais de intoxicação grave podem requerer tratamento especializado incluindo administração de dexametasona.

- **Notificação de efeitos colaterais (indicar que os efeitos adversos devem ser enviados a ANARME, IP)**

5. Como conservar Seguro

Armazenar abaixo de 30°C. Manter longe de luz directa. Manter longe do alcance de crianças.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

(o que Seguro contém e qual o aspecto de Seguro e conteúdo da embalagem)

1 Comprimido de Mifepristona e 4 Comprimidos de Misoprostol, empacotados como uma carteira de Alumínio numa caixa com folheto informativo.

- 7. Titular da autorização de introdução no mercado (deve ser adicionado o nome e endereço do requerente ou titular da autorização de introdução no mercado e do fabricante do produto acabado, se diferente do titular da AIM, devem ser incluídos todos os locais de fabrico aprovados devem ser listados**

DKT-Mozambique

Company Name : DKT Mozambique
Address : Cahora Bassa Avenue, nr. 26, Sommerschield
Country : Mozambique
Telephone/Fax : +258 21 415 47 /+258 84 305 27 85

Fabricante:

Nome: Naari Pharma Private Limited.
Endereço: Lote No. 14-16, 55-57, Sector – 5, IIE, Pantnagar, Rudrapur-263153, Dist. – Udham Singh Nagar, Uttarakhand –
País: India

8. Número de Registo/número de Autorização de Introdução no Mercado

Nº de Registo: 1697

9. Data da primeira autorização/renovação da Autorização de Introdução no mercado

Data da 1ª aprovação: 23/10/2012

Data da 1ª renovação: 16/6/2018

10. Data da revisão do texto (deixe o espaço em branco para a ANARME, IP adicionar a data; após a aprovação do medicamento, incluir a data mais recente da aprovação do RCM)

I. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO (RCM)

1. Nome do medicamento

SEGURO

2. Composição qualitativa e quantitativa

2.1 Declaração Qualitativa:

Cada pacote combinado contém: 1 Comprimido de Mifepristona & 4 Comprimidos de Misoprostol

2.2 Declaração Quantitativa:

Composição da forma de dosage:

Cada pacote combinado contém:

1 Comprimido de Mifepristona (A) & 4 Comprimidos de Misoprostol (B)

(A) Comprimido de Mifepristona de 200mg

Cada comprimido não revestido contém:

Mifepristona.....200mg

Excipientes.....q.s.

e

(B) Comprimidos de Misoprostol 200mcg

Cada comprimido não revestido contém:

Misoprostol.....200mcg

Excipientes.....q.s.

3. Forma Farmacêutica

Comprimido de Mifepristona: comprimidos Amarelos-claro, redondos, biconvexos com “J09” de um lado e liso do outro lado.

Comprimidos de Misoprostol: Comprimidos brancos a esbranquiçados, redondos, biselados nas bordas, lisos com um “J” gravado em cima e “08” em baixo a linha de pontuação de um lado e liso do outro lado.

Informações clínicas

3.1.Indicações terapêuticas

Seguro é indicado para a interrupção médica de gravidez intrauterina em desenvolvimento de até 63 dias de amenorreia.

3.2.Posologia e modo de administração

Posologia

Um pacote combinado de Comprimidos de Mifepristona & Misoprostol é indicado a interrupção médica de gravidez intrauterina de até 63 dias de gestação. Para os fins deste tratamento, a gravidez é datada a partir do primeiro dia do último período menstrual num ciclo estimado de 28 dias com ocorrência de ovulação a meio do ciclo. A duração da gravidez pode ser determinada a partir do histórico menstrual e através de exame clínico. Uma ultrassonografia pode ser utilizada caso existam dúvidas sobre o tempo de gravidez, ou se suspeitar de gravidez ectópica.

Qualquer dispositivo intrauterino ["DIU"] deve ser removido antes de iniciar o tratamento com mifepristona e misoprostol. A interrupção da gravidez por cirurgia é recomendada nos casos em que os Comprimidos do Pacote Combinado de Mifepristona & Misoprostol não sejam capazes de interromper uma gravidez intrauterina.

A Mifepristona pode ser administrada por ou sob a supervisão de um ginecologista capaz de avaliar a idade gestacional de um embrião e de diagnosticar gravidezes ectópicas. O provedor de saúde treinado deve também ser capaz de realizar um procedimento cirúrgico nos casos de abortos incompletos ou sangramento grave, ou ter feito planos de oferecer esses cuidados através de outros, e ter a capacidade de garantir a Paciente acesso a um centro médico equipado para oferecer transfusões de sangue e ressuscitação se necessário.

A dosagem é mifepristona 200 mg oralmente seguida 1-3 dias mais tarde de misoprostol 800 mcg (4 comprimidos de 200 mcg) por via vaginal. O misoprostol pode ser administrado por um clínico ou auto-administrado pela mulher. Para mulheres nos dias 49-63 de gestação, caso não tenha ocorrido hemorragia 4 horas após a administração de misoprostol, 400 mcg (2 comprimidos de 200 mcg) podem ser administrados por via vaginal ou oral (dependendo da preferência e quantidade de sangramento).

A paciente deve voltar para uma visita de acompanhamento aproximadamente 14 dias após a administração do mifepristona. Esta visita é muito importante para confirmar através de exames clínicos ou ultrassonografia que ocorreu uma interrupção completa da gravidez.

Pacientes que estejam grávidas nesta visita correm risco de má formação do feto resultante do tratamento. Interrupção cirúrgica é recomendada para gerir falhas de tratamentos abortivos.

População pediátrica

O produto não está avaliado para ser utilizado em crianças e adolescentes.

Método de administração

Comprimidos de Misoprostol podem ser administrados por um profissional de saúde (colocar dois comprimidos em cada lado do colo do útero no prolapso vaginal) ou pela própria mulher. A mulher deve ser instruída a lavar bem as mãos antes de inserir o misoprostol o mais profundo possível na vagina, e permanecer reclinada por pelo menos 30 minutos.

3.3. Contraindicações

Este produto NÃO DEVE ser receitado nas seguintes situações:

- gravidez não confirmada por exame ginecológico, ultrassonografia ou testes biológicos,
- gravidez para além dos 63 dias de amenorréia,
- suspeita ou confirmação de gravidez extra-uterina,
- conhecimento de alergias a prostaglandinas,
- asma grave não controlada por terapia,
- porfíria herdada,
- falha adrenal crónica,
- hipersensibilidade a substâncias activas ou qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1.

3.4. Advertências e precauções especiais de uso

Avisos

Na ausência de estudos específicos, recomenda-se cautela quando a utilização do produto é considerada em pacientes com:

- falha renal
- falha hepática
- desnutrição.

Pacientes com válvulas cardíacas ou que tenham tido um episódio anterior de endocardite infecciosa devem receber tratamento profilático adequado com antibióticos.

Este método requer um envolvimento activo da mulher que deve estar informada sobre os requisitos do método:

- a necessidade de tomar dois comprimidos seguidos, isto é. Tomar primeiro mifepristona e na sequência o misoprostol deve ser administrado 36-48 horas depois,
- a necessidade de uma visita de acompanhamento dentro de 14-21 dias após a ingestão do mifepristona de modo a verificar se a interrupção está completa,
- a possibilidade de falha do método o que pode requerer que a gravidez seja interrompida por um método cirúrgico.

Caso uma gravidez ocorra com um dispositivo intrauterino *in situ*, este dispositivo deve ser removido antes da administração do mifepristona.

A expulsão do produto de concepção pode ocorrer antes da administração do misoprostol (em 1 a 2% de casos). Isto não exclui a visita de acompanhamento para verificar se a interrupção está completa.

Antes do Seguro ser dado a uma mulher que sofreu mutilação genital (MGF) deve-se realizar um exame por um profissional médico qualificado para excluir quaisquer obstáculos anatómicos ao aborto médico.

Porque é importante ter acesso a cuidados médicos adequados caso surja uma emergência, o procedimento de tratamento só pode ser realizado se a paciente tiver acesso a um consultório médico equipado para prover tratamento cirúrgico para interrupções incompletas, ou transfusões de sangue de emergência ou ressuscitação durante o período desde a visita inicial até a alta do médico.

Riscos relacionados ao método

- Falhas

O risco não negligenciável de falha, que ocorre em 4.5 a 7.8% dos casos, torna a visita de acompanhamento obrigatória de modo a verificar se a interrupção foi completa.

A paciente deve ser informada que o tratamento cirúrgico pode ser necessário para conseguir uma interrupção completa.

- Hemorragia

A paciente deve ser informada sobre a ocorrência de hemorragia vaginal prolongada (em média 13 dias após a ingestão do mifepristona, até três semanas em algumas mulheres). Em alguns casos, hemorragia intensa pode requerer a evacuação cirúrgica do útero. A hemorragia não representa de algum modo a interrupção da gravidez visto que também ocorre na maioria dos casos de falha.

A paciente deve ser aconselhada a não viajar para longe do centro de prescrição até que a expulsão total seja confirmada. Ela deve receber instruções precisas sobre quem deve contactar e onde deve ir, no caso de surgimento de algum problema ou emergência, especialmente no caso de hemorragia muito intensa.

Uma visita de acompanhamento deve ter lugar no período de 14-21 dias após a administração da mifepristona para verificar através de meios adequados (exame médico, ultrassonografia, ou medição beta-hCG) que a expulsão do aborto foi concluída e que a hemorragia vaginal parou ou reduziu substancialmente. No caso de persistência da hemorragia (mesmo ligeira) depois da visita de acompanhamento, o seu desaparecimento deve ser verificado algumas semanas depois. Caso se suspeite de gravidez, pode ser necessário outra ultrassonografia para avaliar a sua viabilidade.

A persistência da hemorragia vaginal nesta altura pode significar um aborto incompleto, ou uma gravidez extra-uterina não detetada, e uma investigação adequada/tratamento deve ser considerado.

No caso de uma gravidez corrente diagnosticada na visita de acompanhamento, interrupção por outro método deve ser proposta a paciente.

Visto que sangramento intenso que requer curetagem hemostática ocorre em 0.2 a 1.8% dos casos durante o método médico de interrupção de gravidez, deve-se tomar especial cuidado com pacientes com distúrbios hemostáticos com hipercoagulabilidade, ou com

anemia. A decisão de utilizar o método médico ou cirúrgico deve ser tomada com especialistas de acordo com o tipo de distúrbio hemostático e o nível de anemia.

- Infecção

O trato genital está mais susceptível ao aumento de infecções quando o colo está dilatado depois de um aborto ou parto. Existem alguns dados sobre a incidência de infecções pélvicas clinicamente significativas após um aborto médico, mas parece raro e provavelmente ocorre com menos frequência do que após uma aspiração. Muitos dos sintomas de infecção pélvica, tais como dores, não são geralmente específicas e portanto um diagnóstico preciso é difícil. Em mulheres com sinais clínicos tais como dor pélvica, abdominal ou sensibilidade anexial, corrimento vaginal e febres, deve-se suspeitar de uma infecção pélvica e deve-se administrar tratamento adequado.

Casos muito raros de choques tóxicos fatais causados por patógenos como endometrioses *Clostridium sordellii*, *Escherichia coli* apresentada com ou sem febre ou outro sintoma óbvio de infecção foram reportados depois de um aborto médico com a utilização de 200mg de mifepristona seguido de administração vaginal não autorizada de comprimidos de misoprostol para uso oral. Não se pode descartar a hipótese de que esta infecção pode também ocorrer com misoprostol vaginal tal como no Seguro. Os clínicos devem estar atentos a esta complicação possivelmente fatal.

• Outros riscos

Sintomas relacionados a gravidez tais como náuseas e vômitos podem aumentar após a mifepristona e aumentar ainda mais depois da administração do misoprostol, e estes irão diminuir e desaparecer durante o processo do aborto. Se a dor continuar após a expulsão de produtos de concepção, a sua origem deve ser investigada. A diarreia é o efeito secundário mais comum relacionado a dose e utilização de misoprostol o que normalmente não requer tratamento. Algumas mulheres também reportam calafrios, tremores e/ou aumento de temperatura após a administração do misoprostol.

Em relação a determinação do rhesus e prevenção do rhesus aloimunização, as mesmas medidas gerais são aplicáveis a utilização de aborto médico a semelhança de qualquer interrupção de gravidez.

Quaisquer infecções do trato reprodutivo devem ser tratadas antes que o regime de aborto médico seja administrado.

Durante os rastreios clínicos, gravidezes ocorreram entre abortos e o retorno a menstruação. De modo a evitar uma possível exposição de uma gravidez subsequente relacionada a mifepristona, recomenda-se que relações sexuais sem protecção sejam evitadas até ao aparecimento da primeira menstruação após o aborto. Métodos contraceptivos confiáveis devem portanto ser iniciados o mais cedo possível após a administração do misoprostol.

Cuidados na utilização

No caso de uma suspeita de uma falha adrenal recomenda-se a administração de dexametasona. 1mg de dexametasona antagoniza uma dose de 400mg de mifepristona.

Devido a actividade antigluocorticoid da mifepristone, a eficácia da terapia a longo prazo de corticosteróide em pacientes com asma, pode diminuir durante os 3 a 4 dias a seguir a ingestão de mifepristona. A terapia deve ser ajustada.

A diminuição da eficácia do método pode teoricamente ocorrer devido as propriedades antiprostaglandina de medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) incluindo aspirina (ácido acetilsalicílico). Evidências limitadas sugerem que a co-administração e AINEs no dia da administração do misoprostol não influencia de forma adversa os efeitos da mifepristona ou misoprostol e não reduz a eficácia clínica da interrupção médica de uma gravidez.

Acidentes vasculares raros mas sérios foram reportados a seguir a administração intramuscular análoga de prostaglandina. Por este motivo, as mulheres com factores de risco para doenças cardiovasculares ou doenças cardiovasculares estabelecidas devem ser tratadas com cuidado.

Método de administração de misoprostol

Durante a administração e por três horas a seguir a ingestão, a paciente deve ser monitorada no centro de tratamento, de modo a não falhar possíveis efeitos agudos da administração do misoprostol.

Ao receber alta do centro de tratamento a mulher deve receber medicação adequada conforme for necessário e receber aconselhamento sobre os possíveis sinais e sintomas que pode ter e ter acesso direto ao centro de tratamento por telefone ou acesso local.

3.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Mifepristona

Nenhuns estudos de interacção foram realizados em vista da administração da dose única. Sobre a base do metabolismo de mifepristona por CYP3A4, é possível que o cetoconazol, itraconazol, eritromicina, e sumo de uva podem impedir o seu metabolismo (aumentando os níveis de soro de mifepristona). Mais além, rifampicina, dexametasona, hipericão e alguns anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepine) podem induzir o metabolismo da mifepristona (diminuindo os níveis de soro da mifepristona).

Com base na informação sobre a inibição *in vitro*, a co-administração da mifepristona pode levar a um aumento nos níveis de soro de medicamentos que sejam substratos CYP3A4. Devido a eliminação lenta da mifepristona do corpo, essa interacção pode ser observada durante um período prolongado após a sua administração. Poranto, deve-se ter cuidado quando a mifepristona é administrada com medicamentos que sejam substratos de CYP3A4 e possuem um interval terapêutico pequeno, tais como ciclosporina,

tacrolimo, sirolimo, everolimo, alfentanil, diergotamina, ergotamina, fentanil, e quinidina, ou alguns agentes utilizados durante a anestesia geral.

Anti-ácidos contendo magnésio podem piorar a diarreia induzida pelo misoprostol.

3.6.Fertilidade, gravidez e aleitamento

Em animais (vide secção 5.3 dados de segurança Pré-clínicos), o efeito abortivo da mifepristona exclui a própria avaliação de quaisquer efeitos teratogénicos da molécula.

Com doses sub-abortivas, casos isolados de malformações são observados em coelhos, mas não ratas ou ratos, e são muito poucos para serem considerados significativos ou imputáveis a mifepristona.

Em humanos, os poucos casos reportados de malformações não permitem uma avaliação de causalidade só para a mifepristona ou associada a prostaglandina. Portanto os dados são muito limitados para determinar se a molécula é uma teratogénia humana.

Estudos em animais não comprovam a teratogenicidade do misoprostol mas mostraram a sua fetotoxicidade em altas doses.

Não existem actualmente dados clínicos que sugiram a possível ocorrência de malformação após o uso vaginal de misoprostol durante a gravidez. No entanto, em alguns casos em que o misoprostol foi auto-administrado (oralmente ou vaginalmente) de modo a induzir um aborto, os seguintes efeitos deletérios do misoprostol sugerem: malformação de membros, de movimentos do feto e nervos cranianos (hipomímia, anomalias na amamentação, deglutição, e movimentos dos olhos). Até a data, o risco de malformação não pode ser excluído.

Consequentemente:

- As mulheres devem ser informadas que devido ao risco de falha do método médico de interrupção da gravidez e devido ao risco desconhecido para o feto, a visita de acompanhamento é obrigatória (vide secção 4.4 Avisos especiais e precauções de utilização).
- Na eventualidade de se diagnosticar falha do método na visita de control (possível gravidez), e caso a paciente ainda concorde, a interrupção da gravidez deve ser concluída por outro método.
- Caso a paciente deseje continuar com a gravidez, os dados disponíveis são muito limitados para justificar uma interrupção sistemática de uma gravidez exposta. Nesse caso, um controle cuidadoso da gravidez através de ultrassonografia deve ser realizado.

Aleitamento

Mifepristona é um composto lipofílico e pode teoricamente ser expelido no leite da mãe. No entanto, não existem dados disponíveis. Conseqüentemente, o Seguro deve ser evitado durante a amamentação.

3.7.Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas

Não foram realizados nenhuns estudos ou efeitos sobre a habilidade de conduzir e utilizar máquinas.

A Mifepristona e o misoprostol podem causar tonturas, o que pode ter um efeito sobre a habilidade de conduzir e utilizar máquinas.

3.8.Efeitos indesejáveis

Efeitos indesejáveis são classificados sob cabeçalhos de frequência. Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Muito comuns ($\geq 1/10$)

Comuns ($\geq 1/100, < 1/10$)

Incomuns ($\geq 1/1,000, \leq 1/100$)

Raros ($\geq 1/10,000 \leq 1/1,000$)

Muito raros ($< 1/10,000$), desconhecidos (não podem ser estimados a partir dos dados disponíveis)

Distúrbios vasculares	
Raros:	Hipotensão.
Sistema Gastrointestinal	
Comuns:	<ul style="list-style-type: none"> • Cólicas, ligeiras ou moderadas. • Náuseas, vômitos, diarreia (estes efeitos gastrointestinais estão relacionados ao uso do misoprostol).
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Incomum:	Hipersensibilidade: erupções cutâneas.
Raros:	Urticaria, eritroderma, eritema nodoso, necrólise epidérmica.
Distúrbios do Sistema reprodutivo e distúrbios da mama	
Muito comuns:	Contrações uterinas ou cólicas (até 70 a 80 %) nas horas a seguir a ingestão de misoprostol.
Comuns:	Hemorragia intensa ocorre em até 5% dos casos e pode ser necessário curetagem e transfusão de sangue em até 1.8% dos casos.

Incomuns:	Infecções a seguir a um aborto: Suspeita de infecção ou infecção confirmada (endometrite, doença inflamatória da pelvis) foram reportados em menos de 1% das mulheres.
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Raros:	Dores de cabeça, mal-estar, sintomas vagais (foram reportadas ondas de calor, tonturas, calafrios) e febres.

3.9. Sobredosagem

Overdose e antídotos especiais

Não foi reportado nenhum caso de overdose.

No caso de ingestão grave acidental, podem ocorrer sinais de falha adrenal. Sinais de intoxicação grave podem requerer tratamento especializado incluindo administração de dexametasona.

4. Propriedades farmacológicas

4.1. Propriedades farmacodinâmicas

Mifepristona

OUTRA HORMONA DO SEXO E MODULADOR DO SISTEMA GENITAL/
ANTIPROGESTOGÊNIO: G03XB01.

Mifepristona é um esteróide sintético com uma acção antiprogestacional resultante da competição com progesterona nos receptores de progesterona.

Em doses que variam de 3 a 10mg/kg oralmente, inibe a acção de progesterona endógena ou exógena em diferentes espécies de animais (ratazanas, ratos, coelhos e macacos). Esta acção é manifestada na forma de interrupção de gravidez em roedores.

Em mulheres em doses maiores que ou iguais a 1 mg/kg, a mifepristona antagoniza os efeitos endométricos e miométricos da progesterona. Durante a gravidez sensibiliza o miométrio a acção de indução de contração causada pelas prostaglandinas. O efeito máximo foi alcançado quando a prostaglandina foi administrada 36 a 48 horas após a mifepristona.

A mifepristona induz o amolecimento e dilatação do colo, o amolecimento e dilatação são detectados a partir de 24 horas após a administração da mifepristona e aumentam a um máximo de aproximadamente 36-48 horas após administração.

A mifepristona liga-se ao receptor de glucocorticoid. Em animais em doses de 10 a 25mg/kg inibe a acção da dexametasona. No homem a acção do antiglucocorticoid é manifestada numa dose igual ou superior a 4.5mg/kg por uma elevação compensatória de ACTH e cortisol. A bioactividade de Glucocorticoid (GBA) pode ser deprimida por alguns dias a seguir a administração única de 200mg de mifepristona para a interrupção de gravidez. As implicações clínicas disto não estão claras, no entanto vómitos e náuseas podem aumentar em mulheres susceptíveis.

A mifepristona possui uma acção anti-androgénica fraca que só aparece em animais durante administrações prolongadas de doses muito altas.

Misoprostol

Misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1. As doses recomendadas, o misoprostol induz contrações do músculo no miométrio e relaxamento do colo uterino. As propriedades uterotónicas do misoprostol devem facilitar a abertura e evacuação do produto. Quando administrado por via vaginal, o aumento do tônus uterino começa depois de cerca de 20 minutos e atinge o seu máximo após 46 minutos. A contratilidade uterina aumenta continuamente por horas após administração vaginal. A administração vaginal do misoprostol induz contrações mais fortes e poderosas do que a administração oral.

No caso da interrupção de gravidez nos estágios iniciais, a combinação de análogo de prostaglandina utilizado num regime sequencial após a mifepristona leva a expulsão do concepto. Em ensaios críticos, a taxa de sucesso é de cerca de 95% quando 200mg de mifepristona são combinadas com 800 microgramas de misoprostol vaginal até 63 dias de amenorréia.

A tabela mostra o resultado de tratamento em relação a aborto completo, incompleto/falhado e gravidez continuada por duração de amenorréia do estudo fundamental realizado pela OMS.

Dias de amenorréia	Aborto concluído		Aborto incompleto		Aborto falhado		Gravidez continuada		Resultado indeterminado	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<49	214	95.5	5	2.2	0	0	2	0.9	3	1.3
50-57	227	93.0	11	4.5	0	0	0	0	6	2.5
>57-<63	249	92.2	15	5.6	0	0	0	0	6	2.5

4.2. Propriedades farmacocinéticas

Mifepristona

Absorção

Após administração oral de uma dose única de 600mg a mifepristona é rapidamente absorvida. A concentração de pico de 1.98mg/L é alcançada depois de 1.30 horas (média de 10 casos).

Distribuição

Não existe resposta de dose linear com doses de 100mg e mais. Após uma fase de distribuição, a eliminação é lenta numa fase inicial, a concentração diminui em metade entre cerca de 12 a 72 horas, e depois mais rapidamente, dando a eliminação uma meia vida de 18 horas. Com técnicas de *radioreceptorassay*, a meia vida terminal é de até 90 horas, incluindo todos os metabólitos de mifepristona capazes de ligar aos receptores de progesterona.

Biotransformação

Após administração de pequenas doses de mifepristona (20mg oralmente ou de forma intravenosa), a biodisponibilidade é de 69%.

No plasma mifepristona é 98% ligado a proteínas de plasma: albumina principalmente alfa-1-glioproteína ácida (AGA), para a qual o ligante é saturável. Devido ao ligante específico, o volume de distribuição e plasma de liberação de mifepristona são inversamente proporcionais a concentração de plasma de AGA.

N-Desmetilação e hidrolação terminal da cadeia de propinil -17 são passagens metabólicas primárias de metabolismo hepático oxidativo.

Eliminação

Mifepristona é principalmente excretada nas fezes. Após administração de uma dose rotulada de 600mg, 10% do total de radioatividade é eliminado na urina e 90% nas fezes.

Misoprostol

Absorção

No caso de administração via vaginal, atingem o pico em 1 - 2 horas e depois reduzem devagar, resultando nos níveis de plasma estáveis em até 4 horas.

O fígado é o primeiro local de metabolismo e menos de 1% do ácido de misoprostol é excretado na urina.

A taxa e nível de absorção dos comprimidos de misoprostol na formulação do Produto é de aproximadamente 70% mais alta quando comparada com Cytotec®, uma formulação de misoprostol comercializada.

Eliminação

Os metabólitos de ácido de misoprostol são inativos e a maioria da dose excretada na forma de metabólitos para misoprostol e ácido de misoprostol é de aproximadamente 90% e é independente da concentração em doses terapêuticas.

4.3.Dados de segurança pré-clínica

Mifepristona

A mifepristona apresenta-se como não tendo potencial mutagênico e nenhum efeito tóxico até 1000mg/kg em administração grave em ratos e ratas.

Em estudos toxicológicos em ratas e macacos em até 6 meses, a mifepristona produziu efeitos relacionados a sua actividade anti-hormonal (antiprogesterona, antiglicocorticoid e anti-androgénico). Em estudos de reprodução toxicológica, a mifepristona age como um abortifaciente potente. Não foi observado nenhum efeito teratogénico da mifepristona em ratas e ratos que sobreviveram a exposição fetal. Em coelhos que sobreviveram a exposição fetal, no entanto, casos isolados de anomalias severas ocorreram (abóbada craniana, cérebro e espinal medula). O número de anomalias fetais não foi significativo em termos estatísticos e não foi observado nenhum efeito-dose. Em macacos, o número de fetos que sobreviveram a acção abortifaciente da mifepristona foi insuficiente para uma avaliação conclusiva.

Misoprostol

Estudos de toxicidade de dose única em roedores e não roedores indicam uma margem de segurança de pelo menos 500 a 1000 entre doses letais em animais e doses terapêuticas em humanos. Estudos de reprodutividade tóxica em animais demonstraram embriotoxicidade em doses altas.

5. Informações farmacêuticas

5.1. Lista de excipientes

Comprimidos de Mifepristona

- Silica, anidro coloidal
- Amido de milho
- Celulose microcristalina (Avicel PH 101)
- Povidona
- Estearato de magnésio

Comprimidos de Misoprostol

- Celulose microcristalina (Avicel PH 113)
- Celulose microcristalina (Avicel PH 112)
- Glicolato de amido de sódio
- Óleo de rícino, hidrogenado

5.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

5.3. Prazo de validade

18 Meses

5.4. Precauções especiais de conservação

Armazenar abaixo de 30°C. Manter longe de luz directa. Manter longe do alcance de crianças.

5.5. Natureza e conteúdo do recipiente

1 Comprimido de Mifepristona e 4 Comprimidos de Misoprostol, empacotados como uma carteira de Alumínio numa caixa com folheto informativo.

6. Titular da autorização de introdução no mercado (deve ser adicionado o nome e endereço do requerente ou titular da autorização de introdução no mercado e do fabricante do produto acabado, se diferente do titular da AIM, devem ser incluídos todos os locais de fabrico aprovados devem ser listados no RCM

Nome: DKT-MOZAMBIQUE

Endereço: Bairro Sommerchilde Av. Cahora Bassa nº26, Maputo

País: Maputo-Moçambique

Contacto: +258 843052785

Fabricantes

Nome: Naari Pharma Private Limited.

Endereço: Lote No. 14-16, 55-57, Sector – 5, IIE, Pantnagar, Rudrapur-263153, Dist. – Udham Singh Nagar, Uttarakhand –

País: Índia

7. Número(s) de registo/número de autorização de introdução no mercado

Nº de Registo: 3193

8. Data da primeira autorização/renovação da autorização de introdução no mercado

Data da 1ª aprovação: 23/10/2012

APROVADO PELA ANARME, IP A 23/10/2012