

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for mifepriston/misoprostol er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Ved en kumulativ gennemgang af uterusruptur, herunder litteratursøgning, blev der fundet ni tilfælde, hvoraf to blev indberettet for en kombipakke med mifepriston og misoprostol, og de resterende syv tilfælde blev indberettet for misoprostol alene. 14 artikler blev anset som relevante i forbindelse med disse lægemidler og uterusruptur. De pågældende artikler viste en øget risiko for uterusruptur både ved kombinationen mifepriston/misoprostol og ved misoprostol alene for indikationerne medicinsk abort efter 63 dage eller igangsætning af fødsel. Trods forekomsten af uterusruptur ved off-label-anvendelse forekommer det hensigtsmæssigt at oplyse om denne bivirkning i produktresumeeet. Desuden indeholder lignende markedsføringstilladelser for kombinationen mifepriston/misoprostol for samme indikation også bivirkningen "uterusruptur" under produktresumeets pkt. 4.8 med hyppigheden "sjældent". I lyset heraf anbefaler PRAC, at "uterusruptur" medtages under pkt. 4.8 under systemorganklassen "Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer" med hyppigheden "sjældent", og at følgende forklarende bemærkning markeret med stjerne:

"Der er indberettet sjældne tilfælde af uterusruptur efter indtagelse af prostaglandin til induktion af medicinsk abort i andet trimester eller igangsætning af fødsel på grund af fosterdød i tredje trimester. Uterusruptur forekom især hos flergangsfødende kvinder eller hos kvinder med ar efter kejsersnit."

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner vedrørende mifepriston/misoprostol finder CMDh, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende mifepriston/misoprostol er uændret, såfremt de foreslåede ændringer af produktinformationen gennemføres.

Det er CMDh's holdning, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne bør ændres som følge af denne PSUR-vurdering. I det omfang yderligere lægemidler indeholdende mifepriston/misoprostol på nuværende tidspunkt er godkendt i EU eller bliver underkastet fremtidige godkendelsesprocedurer i EU, anbefaler CMDh, at de berørte medlemsstater og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelser tager behørigt hensyn til CMDh's holdning.

Bilag II

Ændringer til produktinformationen af de nationalt godkendte lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresuméet

- Pkt. 4.8

"Uterusruptur*" skal tilføjes under systemorganklassen "Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer" med hyppigheden **"sjældent"**

"* Der er indberettet sjældne tilfælde af uterusruptur efter indtagelse af prostaglandin til induktion af medicinsk abort i andet trimester eller igangsætning af fødsel på grund af fosterdød i tredje trimester. Uterusrupturerne forekom især hos flergangsfødende kvinder eller hos kvinder med ar efter kejsersnit."

Indlægsseddel

Pkt. 4

"Bristning af livmoderen (uterusruptur)"

Bristning af livmoderen efter indtagelse af prostaglandiner i andet eller tredje trimester af graviditeten, hovedsagelig hos flergangsfødende kvinder eller hos kvinder med ar efter kejsersnit."

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde januar 2018
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	10. marts 2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	9. maj 2018