

## **Anhang I**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der  
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Mifepriston/Misoprostol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Bei der kumulativen Überprüfung von Uterusrupturen einschließlich ~~Literaturstudium~~ Literatur wurden neun Fälle identifiziert, davon zwei nach Gabe einer Kombination von Mifepriston und Misoprostol, und ~~bei die restlichen~~ übrigen sieben Fälle unter Misoprostol ~~abgegeben~~ Monotherapie. In Bezug auf Uterusrupturen ~~in~~ im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln wurden 14 Publikationen als relevant betrachtet. Diese Publikationen zeigten sowohl für die Kombination von Mifepriston/Misoprostol als auch für die alleinige Gabe von Misoprostol zur Einleitung eines Schwangerschaftsabbruchs nach dem 63. Tag ein erhöhtes Risiko für eine Uterusruptur. Obwohl die beschriebenen Uterusrupturen im Falle einer Off-Label-Anwendung auftraten, ~~erscheint~~ wird es als angebracht erachtet, diese unerwünschte Arzneimittelwirkung in die Fachinformation(SmPC) ~~zu melden~~ aufzunehmen. Darüber hinaus enthalten vergleichbare Zulassungen von Kombinationen von Mifepriston/Misoprostol für die gleiche Indikation in Abschnitt 4.8 der SmPC die unerwünschte Arzneimittelwirkung „Uterusruptur“ mit der Häufigkeit „selten“. Vor diesem Hintergrund empfiehlt der PRAC die „Uterusruptur“ im Organklassensystem (SOC) in Abschnitt 4.8 „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ mit der Häufigkeit „selten“ einzubeziehen, jedoch mit einem Sternchen den folgenden erläuternden Text hinzuzufügen:

**„Uterusrupturen wurden nach Prostaglandin-Anwendung zur Einleitung eines Schwangerschaftsabbruches im zweiten Trimester oder zur Weheneinleitung wegen Tod des Fetus während des dritten Trimesters berichtet.“** Das betraf insbesondere Mehrfachgebärende oder Patientinnen mit Kaiserschnitt-Narbe.“

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Mifepriston/Misoprostol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des bzw. der Arzneimittel, die Mifepriston/Misoprostol enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Beurteilungsverfahrens sind, geändert werden soll(t)en. Sofern weitere Arzneimittel, die Mifepriston/Misoprostol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen**  
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.8

In der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ sollte „**Uterusruptur** \*“ mit der Häufigkeit „**selten**“ hinzugefügt werden.

**“\* ”\* Uterusrupturen wurden nach Prostaglandin-Anwendung zur Einleitung eines Schwangerschaftsabbruches im zweiten Trimester oder zur Weheneinleitung wegen Tod des Fetus während des dritten Trimesters berichtet. Das betraf insbesondere Mehrfachgebärende oder Patientinnen mit Kaiserschnitt-Narbe.”**

#### **Packungsbeilage**

4. Abschnitt

**~~Zerreißen der Uterus~~ Gebärmutterriss (Uterusruptur)**

**„~~Zerreißen der Uterus~~ Gebärmutterriss nach Prostaglandin-Verabreichung im zweiten oder dritten Trimester einer Schwangerschaft, hauptsächlich bei Frauen mit vorangegangenen Entbindungen eines Kindes oder mit Kaiserschnitt-Narbe.“**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

|                                                                                                                                              |                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Annahme der Stellungnahme der CMDh:                                                                                                          | Sitzung der CMDh im Januar 2018 |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:                                         | 10. März 2018                   |
| Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 9. Mai 2018                     |