

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/e
autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per mifepristone/misoprostolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

La rassegna cumulativa sulla rottura dell'utero, compresa una ricerca nella letteratura, ha identificato nove casi; in due casi era stata somministrata l'associazione mifepristone e misoprostolo, mentre negli altri sette era stato somministrato misoprostolo in monoterapia. Quattordici (14) pubblicazioni sono state considerate rilevanti per quanto riguarda questi medicinali e la rottura dell'utero. Queste pubblicazioni hanno mostrato un aumento del rischio di rottura dell'utero sia per l'associazione mifepristone/misoprostolo sia per misoprostolo in monoterapia per le indicazioni di interruzione della gravidanza oltre i 63 giorni o di induzione del travaglio. Sebbene l'evento di rottura dell'utero si sia manifestato con l'uso fuori indicazione, sembra opportuno riportare questa reazione avversa al farmaco nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP). Inoltre, autorizzazioni all'immissione in commercio simili delle associazioni mifepristone/misoprostolo per la stessa indicazione includono la reazione avversa al farmaco "rottura dell'utero" nel paragrafo 4.8 del RCP, con frequenza "raro". Alla luce dei dati disponibili, il PRAC raccomanda di inserire "rottura dell'utero" nel paragrafo 4.8 sotto la classificazione per sistemi e organi "Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura", con frequenza "raro", ma evidenziare con un asterisco il seguente testo esplicativo:

"La rottura dell'utero è stata segnalata con frequenza non comune dopo l'assunzione di prostaglandina per l'induzione dell'interruzione di gravidanza nel secondo trimestre o per l'induzione del travaglio per morte fetale intrauterina nel terzo trimestre. Le rotture dell'utero si sono verificate in particolare in donne pluripare o in donne con cicatrice da parto cesareo."

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su mifepristone/misoprostolo, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i mifepristone/misoprostolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti mifepristone/misoprostolo fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i
a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

"Rottura dell'utero*" deve essere inserito sotto la classificazione per sistemi e organi "Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura", con frequenza **"raro"**

"* La rottura dell'utero è stata segnalata con frequenza non comune dopo l'assunzione di prostaglandina per l'induzione dell'interruzione di gravidanza nel secondo trimestre o per l'induzione del travaglio per morte fetale intrauterina nel terzo trimestre. Le rotture dell'utero si sono verificate prevalentemente in donne pluripare o in donne con cicatrice da parto cesareo."

Foglio illustrativo

Paragrafo 4

Rottura dell'utero

Rottura dell'utero in seguito alla somministrazione di prostaglandine nel secondo o nel terzo trimestre di gravidanza, in particolare in donne che hanno già partorito in precedenza o che presentano una cicatrice da taglio cesareo.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di gennaio 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	10 marzo 2018
Attuazione del parere da parte degli Stati Membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	9 maggio 2018