

Bilag I

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

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for levonorgestrel (alle indikationer undtagen nødprævention) er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data fra litteraturen om risikoen for maskulinisering af pigefostre, når det intrauterine levonorgestrel-indlæg bliver siddende under graviditeten, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, er PRAC af den opfattelse, at der er i det mindste en rimelig mulighed for et kausalt forhold mellem intrauterine levonorgestrel-indlæg og maskulinisering af pigefostre, når intrauterine levonorgestrel-indlæg bliver siddende under graviditeten. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder intrauterine levonorgestrel-indlæg bør ændres i overensstemmelse hermed.

I lyset af tilgængelige data fra et sikkerhedsstudie efter markedsføringstilladelse om risikoen for udstødelse af intrauterine levonorgestrel-indlæg hos kvinder med kraftig menstruationsblødning og med BMI (body mass index) over normalen er PRAC desuden af den opfattelse, at der er i det mindste en rimelig mulighed for et kausalt forhold mellem intrauterine levonorgestrel-indlæg og en højere udstødesrate hos kvinder med tidligere kraftig menstruationsblødning og et BMI over normalen. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder intrauterine levonorgestrel-indlæg bør ændres i overensstemmelse hermed.

Produktinformationen for produkter, der indeholder intrauterine levonorgestrel-indlæg, skal ændres i fuld overensstemmelse med de allerede afsluttede procedurer SE/H/xxxx/WS/406 og SE/H/xxxx/WS/450.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for levonorgestrel (alle indikationer undtagen nødprævention) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder levonorgestrel (alle indikationer undtagen nødprævention), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende levonorgestrel (alle indikationer undtagen nødprævention) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

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

Produktresumé

- Punkt 4.4

Den eksisterende advarsel skal ændres som følger:

Udstødelse

I kliniske studier med [handelsnavn] for indikationen svangerskabsforebyggelse, var forekomsten af udstødelse lav (<4 % af indsættelserne) og inden for samme interval som for andre intrauterine indlæg. Symptomer på delvis eller fuldstændig udstødelse af ~~ethvert intrauterint indlæg~~ [handelsnavn] kan være blødninger eller smerte. Indlægget kan udstødes af livmoderkaviteten, uden at kvinden opdager det. Det medfører tab af kontraktiv beskyttelse. ~~Delvis udstødelse kan reducere effekten af indlægget.~~ Eftersom [handelsnavn] reducerer blødningsmængden, kan en øgning af menstruationsblødningen være et tegn på udstødelse.

Risikoen for udstødelse er forhøjet hos

- **Kvinder med tidligere kraftig menstruationsblødning (inklusive kvinder, som anvender [handelsnavn] til behandling af kraftig menstruationsblødning)**
- **Kvinder med BMI over normalen på tidspunktet for oplægningen; denne risiko stiger i takt med stigende BMI**

Kvinden skal informeres om mulige tegn på udstødelse, og hvordan hun skal kontrollere trådene på [handelsnavn], og hun skal rådes til at kontakte en læge, hvis hun ikke kan mærke trådene. Der skal anvendes kontraktion i form af barrieremetode (f.eks. kondom), indtil [handelsnavn]s placering er blevet bekræftet.

En delvis udstødelse kan reducere virkningen af [handelsnavn].

Hvis indlægget har forskubbet sig, ~~Et delvist udstødt indlæg~~ skal ~~det~~fjernes, og et nyt indlæg kan oplægges umiddelbart efter **fjernelsen, forudsat at graviditet er blevet udelukket.**

~~Kvinden skal informeres om, hvordan hun kan checke trådene.~~

- Punkt 4.6

Den eksisterende advarsel skal ændres som følger:

[handelsnavn] er kontraindiceret under graviditet eller ved mistanke om graviditet (se pkt. 4.3, Kontraindikationer). Hvis kvinden bliver gravid, mens hun anvender [handelsnavn], **bør indlægget fjernes snarest muligt, anbefales det at fjerne indlægget** da tilstedeværelsen af alle intrauterine indlæg *in situ* giver en øget risiko for abort og præmatur fødsel. Fjernelse af indlægget eller sondering af livmoderen kan **også** resultere i spontan abort. Ektopisk graviditet skal udelukkes.

~~Hvis indlægget ikke kan fjernes forsigtigt, kan afbrydelse af graviditeten overvejes.~~ Hvis kvinden ønsker at fortsætte graviditeten, og indlægget ikke kan fjernes, skal hun informeres om risici og konsekvenser for barnet af en for tidlig fødsel. Forløbet af en sådan graviditet skal nøje overvåges. Kvinden skal informeres om, at hun skal rapportere alle symptomer, der tyder på komplikationer af graviditeten som f.eks. underlivssmerter med kramper og feber.

~~På grund af den intrauterine administration og den lokale optagelse af hormonet, kan teratogenicitet (især virilisering) ikke fuldstændigt udelukkes. Klinisk erfaring med resultater af graviditeter under brug af [handelsnavn] er begrænset, hvilket skyldes den høje kontraktive effekt. Kvinden skal dog~~

informeres om, at der hidtil ikke er fundet bevis for medfødte defekter forårsaget af brugen af [handelsnavn] under hele graviditeten. **Desuden er der en øget risiko for virilisation af pigefostre, da en intrauterin eksponering for levonorgestrel ikke kan udelukkes. Der har været isolerede tilfælde af maskulinisering af de eksterne genitalier på pigefostre efter lokal eksponering for levonorgestrel under graviditeter med indlægget på plads.**

Indlægsseddel

Punkt 2

Udstødning

Muskelsammentrækninger i livmoderen under menstruation kan nogle gange skubbe indlægget ud af position eller udstøde den. **Der er større risiko for at det sker, hvis du er overvægtig, når du får lagt indlægget op, eller tidligere har haft kraftige menstruationsblødninger. Hvis indlægget har forskubbet sig, kan det være mindre effektivt, og der er derfor større risiko for graviditet. Hvis indlægget udstødes, er du ikke længere beskyttet mod graviditet.**

Mulige symptomer **på udstødning** er smerte og unormal blødning, **men [handelsnavn] kan også komme ud, uden at du lægger mærke til det.** Hvis [handelsnavn] har forskubbet sig, kan den være mindre effektiv. Hvis [handelsnavn] er skubbet ud, er du ikke mere beskyttet mod graviditet. Det anbefales, at du mærker efter med en finger, om trådene er der, f.eks. når du er i bad. Hvis der er noget, der tyder på, at [handelsnavn] er gledet ud eller du ikke kan mærke trådene, bør du undgå at have samleje eller anvende anden form for svangerskabsforebyggelse og kontakte din læge. Da **[handelsnavn]** nedsætter menstruationens styrke, kan en øgning af menstruationen være tegn på udstødning.

Det anbefales, at du mærker efter med en finger, om trådene er der, f.eks. når du er i bad. Se også punkt 3 "Sådan skal du bruge [handelsnavn] – Hvordan kan jeg kontrollere, om [handelsnavn] sidder rigtigt?". Hvis der er noget, der tyder på, at [handelsnavn] er gledet ud eller du ikke kan mærke trådene, bør du undgå at have samleje eller anvende en anden form for svangerskabsforebyggelse (f.eks. kondom) og kontakte din lægelæge.

Graviditet:

[...]

Hvis du bliver gravid samtidig med at du anvender [handelsnavn], skal du **omgående kontakte lægen for at få [handelsnavn] fjernet, så hurtigt som muligt.** Hvis [handelsnavn] bliver siddende, **Når indlægget fjernes, kan det forårsage abort. Hvis [handelsnavn] bliver på plads under graviditeten, vil der være en øget risiko for abort, er risikoen for abort imidlertid højere, infektioner eller og det samme er risikoen for for tidlig fødsel. Hvis [handelsnavn] ikke kan fjernes, skal du tale med din læge vedrørende fordele og risici ved at fortsætte graviditeten. Hvis graviditeten fortsættes, vil du blive fulgt nøje under din graviditet, og du skal kontakte din læge med det samme, hvis du oplever mavekramper, smerter i maven eller feber.**

[Handelsnavn] indeholder et hormon, levonorgestrel, og der har været isolerede indberetninger om virkninger på kønsdelene på pigefostre hvis de eksponeres for livmoderindlæg indeholdende levonorgestrel mens de er i livmoderen.

Hormonet i [handelsnavn] frigives i livmoderen. Dette betyder, at fostret udsættes for en relativ høj koncentration af hormonet lokalt, selv om den mængde hormon, det får via blodet og moderkagen er lille. Virkningen af dette hormon på fostret bør tages med i betragtning, men der er til dato ingen tegn på fødselsskader på grund af [handelsnavn] i de tilfælde, hvor [handelsnavn] er blevet siddende under graviditet og fødsel.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde januar 2022
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	14/03/2022
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	12/05/2022