

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 Levonorgestrel (alle Indikationen außer Notfallkontrazeption) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen *[hier: nur intrauterine Wirkstofffreisetzungssysteme (einschließlich (veraltete Bezeichnung) Intrauterinpressare) betroffen]*:

Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur zum Risiko einer Maskulinisierung von weiblichen Feten, wenn das levonorgestrelhaltige intrauterine Wirkstofffreisetzungssystem (einschließlich (veraltete Bezeichnung) Intrauterinpressar) während der Schwangerschaft verbleibt, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen levonorgestrelhaltigen intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystemen und der Maskulinisierung weiblicher Feten, wenn levonorgestrelhaltige intrauterine Wirkstofffreisetzungssysteme während der Schwangerschaft verbleiben, zumindest für möglich. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die levonorgestrelhaltige intrauterine Wirkstofffreisetzungssysteme enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Darüber hinaus hält der PRAC angesichts der verfügbaren Daten aus einer Sicherheitsstudie nach der Zulassung über das Risiko einer Ausstoßung von levonorgestrelhaltigen intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystemen bei Frauen mit starken Menstruationsblutungen und mit einem überdurchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) einen kausalen Zusammenhang zwischen levonorgestrelhaltigen intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystemen und einer höheren Ausstoßungsrate bei Frauen mit starken Menstruationsblutungen in der Vorgeschichte und einem überdurchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) zumindest für möglich. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die levonorgestrelhaltige intrauterine Wirkstofffreisetzungssysteme enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die Produktinformationen von Arzneimitteln, die levonorgestrelhaltige intrauterine Wirkstofffreisetzungssysteme enthalten, sind in vollem Umfang gemäß den bereits abgeschlossenen Verfahren SE/H/xxxx/WS/406 und SE/H/xxxx/WS/450 zu ändern.

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 Levonorgestrel (alle Indikationen außer Notfallkontrazeption) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Levonorgestrel (alle Indikationen außer Notfallkontrazeption) enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen (hier: nur intrauterine Wirkstofffreisetzungssysteme betroffen), unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Levonorgestrel (alle Indikationen außer Notfallkontrazeption) (hier: nur intrauterine Wirkstofffreisetzungssysteme betroffen) 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~~)

Für intrauterine Wirkstofffreisetzungssysteme (einschließlich (veraltete Bezeichnung) Intrauterinpessare)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Die bestehende Warnung sollte wie folgt überarbeitet werden:

Expulsion

In klinischen Studien mit [X (Arzneimittelname)] für die Indikation Kontrazeption war die Inzidenz von Ausstößen gering (< 4 % der Insertionen) und lag im gleichen Bereich anderer Intrauterinsysteme. Symptome ~~der einer~~ partiellen oder kompletten Expulsion von ~~Pessaren~~ **[X (Arzneimittelname)]** können Blutungen oder Schmerzen sein. Das <intrauterine Wirkstofffreisetzungssystem> <Intrauterinpessar mit Hormonabgabe>¹ kann jedoch auch ausgestoßen werden, ohne dass es die Patientin bemerkt, und damit zum Verlust der kontrazeptiven Wirkung führen. ~~Bei einer partiellen Expulsion kann die Wirkung von [X (Arzneimittelname)] vermindert sein.~~ Da es bei der Anwendung von [X (Arzneimittelname)] zu einer Oligo-/Amenorrhoe kommt, kann eine plötzlich auftretende verstärkte Menstruationsblutung ein Hinweis auf eine Expulsion sein.

Das Risiko einer Expulsion ist erhöht bei:

- **Frauen mit starken Menstruationsblutungen in der Vorgeschichte (einschließlich Frauen, die [X (Arzneimittelname)] zur Behandlung starker Menstruationsblutungen einsetzen)**
- **Frauen mit einem BMI über dem Normbereich zum Zeitpunkt der Insertion. Das Risiko steigt kontinuierlich mit zunehmendem BMI.**

Die Frauen sollten hinsichtlich möglicher Anzeichen einer Expulsion sowie zur Überprüfung der Rückholfäden von [X (Arzneimittelname)] beraten werden. Es wird empfohlen, einen Arzt aufzusuchen, wenn die Rückholfäden von [X (Arzneimittelname)] nicht mehr gefühlt werden können. In diesem Fall ist eine Barrieremethode zur Schwangerschaftsverhütung (beispielsweise ein Kondom) anzuwenden, bis die Lokalisation von [X (Arzneimittelname)] bestätigt werden konnte.

Bei einer partiellen Expulsion kann die Wirkung von [X (Arzneimittelname)] vermindert sein.

Eine ~~verschobene~~ **teilweise ausgestoßene** [X (Arzneimittelname)] sollte entfernt werden. Zum ~~diesem~~ Zeitpunkt **der Entfernung** kann sofort ein neues System eingelegt werden, **sofern eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde.**

~~Die Patientin sollte beraten werden, wie sie das Vorhandensein der Rückholfäden von [X (Arzneimittelname)] überprüfen kann.~~

- Abschnitt 4.6

¹ Sofern die aktuelle Bezeichnung „intrauterines Wirkstofffreisetzungssystem“ (gemäß Standard Terms) für das fragliche Arzneimittel bereits zugelassen ist und/oder an /einer/ anderer/anderen Stelle/n in der Produktinformation des Arzneimittels enthalten ist, dürfen veraltete Bezeichnungen der Darreichungsform (wie z.B. „Intrauterinpessar“, „Intrauterinpessar mit Hormonabgabe“, „Pessar“ o.ä.) **nicht** verwendet werden.

Die bestehende Warnung sollte wie folgt überarbeitet werden:

Schwangerschaft

Die Einlage von [X (Arzneimittelname)] bei schwangeren Frauen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kommt es während der Anwendung von [X (Arzneimittelname)] zu einer Schwangerschaft, so **wird ein zeitnahe Entfernen des Systems empfohlen sollte das System so schnell wie möglich entfernt werden**, da bei jedem in situ belassenen intrauterinen Kontrazeptivum das Risiko eines Abortes oder Frühgeburtlichkeit erhöht sein kann. Das Entfernen von [X (Arzneimittelname)] oder die Untersuchung des Uterus kann **ebenfalls** zu einem spontanen Abort führen. Eine ektopische Schwangerschaft ist auszuschließen.

Wenn das intrauterine Kontrazeptivum nicht behutsam entfernt werden kann, kann ein Schwangerschaftsabbruch in Betracht gezogen werden. Falls seitens der Anwenderin der Wunsch nach Fortsetzung der Schwangerschaft besteht und das System nicht entfernt werden kann, sollte über die Risiken und möglichen Konsequenzen einer vorzeitigen Geburt für den Säugling informiert werden. Der Verlauf einer solchen Schwangerschaft sollte engmaschig überwacht werden. Die Frau sollte angewiesen werden, alle Symptome einer möglichen Schwangerschaftskomplikation, wie Bauchkrämpfe mit Fieber, zu berichten.

Aufgrund der intrauterinen Anwendung und der lokalen Hormonexposition mit Levonorgestrel sollte bei einem weiblichen Fetus das mögliche Auftreten virilisierender Effekte in Erwägung gezogen werden. Klinische Erfahrungen über den Verlauf von Schwangerschaften unter Anwendung von [X (Arzneimittelname)] sind aufgrund der hohen kontrazeptiven Wirksamkeit begrenzt. Frauen sollten darüber informiert werden, dass in den Fällen, in denen die Schwangerschaft mit liegendem Levonorgestrel-freisetzenden intrauterinen System ausgetragen wurde, bis heute keine Hinweise auf Missbildungen vorliegen, die durch ein Levonorgestrel-haltiges IUS in situ verursacht wurden. Desweiteren kann aufgrund der intrauterinen Levonorgestrelexposition ein erhöhtes Risiko für das Auftreten virilisierender Effekte bei einem weiblichen Fetus nicht ausgeschlossen werden. Es wurden einzelne Fälle von Maskulinisierung der externen Genitalien von weiblichen Feten nach einer lokalen Levonorgestrelexposition durch ein eingesetztes levonorgestrel-freisetzendes intrauterines System während der Schwangerschaft berichtet.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ausstoßung von <[X (Arzneimittelname)]> <intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystemen> <Intrauterinpressaren>²

Gelegentlich können die Muskelkontraktionen der Gebärmutter während der Menstruation [X (Arzneimittelname)] verschieben oder ausstoßen. **Dies ist wahrscheinlicher, wenn Sie zum Zeitpunkt der Insertion des <intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystems> <Intrauterinpressars>³ übergewichtig sind oder eine Vorgeschichte mit starken Perioden haben. Wenn sich das <intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystems> <Intrauterinpressar>⁴ nicht in der**

² Siehe Fußnote 1

³ Siehe Fußnote 1

⁴ Siehe Fußnote 1

richtigen Position befindet, schützt es möglicherweise nicht mehr wie vorgesehen und es besteht ein erhöhtes Risiko für eine Schwangerschaft. Wird das <intrauterine Wirkstofffreisetzungssystem> <Intrauterinpessar>⁵ ausgestoßen, sind Sie nicht mehr vor einer Schwangerschaft geschützt.

Symptome einer teilweisen oder kompletten Ausstoßung eines <intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystems> <Intrauterinpessars>⁶ können Blutungen oder Schmerzen sein. Jedoch kann [X (Arzneimittelname)] auch ausgestoßen werden, ohne dass Sie es merken. Bei einer teilweisen Ausstoßung kann die Wirkung vermindert sein. Wird das <intrauterine Wirkstofffreisetzungssystem> <Intrauterinpessar> komplett ausgestoßen, sind Sie nicht mehr vor einer Schwangerschaft geschützt. Sie sollten sich von dem Vorhandensein der Rückholfäden <von [X (Arzneimittelname)]> <des intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystems> <des Pessars> vor dem Muttermund regelmäßig, durch ertasten mit den Fingern z. B. während des Duschens überzeugen. Bei Anzeichen einer Ausstoßung oder falls die Rückholfäden nicht mehr ertastbar sind, vermeiden Sie Geschlechtsverkehr oder benutzen Sie bei Geschlechtsverkehr andere Verhütungsmethoden (beispielsweise Kondome), und konsultieren Sie Ihren Arzt. Da [X (Arzneimittelname)] eine schwächere Regelblutung bewirkt, kann eine verstärkte Regelblutung Zeichen für eine Ausstoßung sein.

Sie sollten sich von dem Vorhandensein der Rückholfäden <von [X (Arzneimittelname)]> des <intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystems> <Pessars>⁷ vor dem Muttermund regelmäßig, durch ertasten mit den Fingern z. B. während des Duschens überzeugen. Siehe auch Abschnitt 3 „Wie ist [X (Arzneimittelname)] anzuwenden? - Wie kann ich feststellen, ob [X (Arzneimittelname)] richtig sitzt?“. Bei Anzeichen einer Ausstoßung oder falls die Rückholfäden nicht mehr ertastbar sind, vermeiden Sie Geschlechtsverkehr oder benutzen Sie andere andere Mittel zur Schwangerschaftsverhütung Verhütungsmethoden (beispielsweise Kondome) und konsultieren Sie Ihren Arzt.

Schwangerschaft <und> <,> Stillzeit <und Fortpflanzungsfähigkeit>

Schwangerschaft

[...]

Tritt unter [X (Arzneimittelname)] eine Schwangerschaft auf, sollten Sie umgehend Ihre Frauenärztin / Ihren Frauenarzt informieren, und [X (Arzneimittelname)] sollte schnellstmöglich entfernt werden. Das Entfernen von [X (Arzneimittelname)] kann zur vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft führen. Wenn [X (Arzneimittelname)] während einer Schwangerschaft verbleibt, ist nicht nur das Risiko für eine Fehlgeburt erhöht, sondern auch das Risiko vorzeitig einsetzender Wehen ist erhöht.

Wenn [X (Arzneimittelname)] nicht entfernt werden kann, sprechen Sie mit Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin über die Möglichkeit und die Risiken einer Fortsetzung der Schwangerschaft.

Wird die Schwangerschaft fortgesetzt, sollte der Schwangerschaftsverlauf sehr engmaschig überwacht werden und Sie sollten Ihre Ärztin / Ihren Arzt sofort kontaktieren, wenn Bauchkrämpfe, Bauchschmerzen oder Fieber auftreten.

[X (Arzneimittelname)] enthält ein Hormon, genannt Levonorgestrel, und es gab vereinzelte Berichte über Auswirkungen auf die Genitalien weiblicher Babys, wenn sie im Mutterleib

⁵ Siehe Fußnote 1

⁶ Siehe Fußnote 1

⁷ Siehe Fußnote 1

levonorgestrelhaltigen <intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystemen> <Intrauterinpessaren>⁸ ausgesetzt waren.

Das Hormon in [X (Arzneimittelname)] wird in den Mutterleib freigesetzt. Dies bedeutet, dass der Fetus lokal einer relativ hohen Hormonkonzentration ausgesetzt ist, obwohl die Menge des durch Blut und Plazenta aufgenommenen Hormons gering ist. Die Wirkung einer solchen Hormonmenge auf den Fetus sollte berücksichtigt werden, aber bislang gibt es keine Hinweise auf Schädigungen des Kindes verursacht durch eine liegende [X (Arzneimittelname)], die durch die Verwendung von [X (Arzneimittelname)] in Fällen verursacht werden, in denen die Schwangerschaft weiterhin mit [X (Arzneimittelname)] an Ort und Stelle getaggt wurde.

⁸ Siehe Fußnote 1

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	14.03.2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	12.05.2022