

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την λεβονοργεστρέλη (για όλες τις ενδείξεις εκτός από την επείγουσα αντισύλληψη), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα από τη βιβλιογραφία, σχετικά με τον κίνδυνο αρρενοποίησης του θηλυκού εμβρύου όταν η ενδομήτρια συσκευή λεβονοργεστρέλης παραμένει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς επίσης λαμβάνοντας υπόψη έναν εύλογο μηχανισμό δράσης, η PRAC θεωρεί ότι υπάρχει τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα αιτιολογικής σχέσης μεταξύ της ενδομήτριας συσκευής που περιέχει λεβονοργεστρέλη και της αρρενοποίησης του θηλυκού εμβρύου, όταν οι ενδομήτριες συσκευές που περιέχουν λεβονοργεστρέλη παραμένουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ενδομήτριες συσκευές λεβονοργεστρέλης θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα από μια μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σχετικά με τον κίνδυνο αποβολής της ενδομήτριας συσκευής λεβονοργεστρέλης σε γυναίκες με βαριά εμμηνορροϊκή αιμορραγία και με υψηλότερο από το φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), η PRAC θεωρεί ότι υπάρχει τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα αιτιολογικής σχέσης μεταξύ των ενδομήτριων συσκευών που περιέχουν λεβονοργεστρέλη και του υψηλότερου ποσοστού αποβολής αυτών, σε γυναίκες με ιστορικό βαριάς εμμηνορροϊκής αιμορραγίας και υψηλότερο από το φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ενδομήτριες συσκευές λεβονοργεστρέλης θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Οι πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ενδομήτριες συσκευές λεβονοργεστρέλης πρέπει να τροποποιηθούν πλήρως σύμφωνα με τις ήδη οριστικοποιημένες διαδικασίες SE/H/xxxx/WS/406 και SE/H/xxxx/WS/450.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την λεβονοργεστρέλη (για όλες τις ενδείξεις εκτός από την επείγουσα αντισύλληψη), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) λεβονοργεστρέλη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λεβονοργεστρέλη (για όλες τις ενδείξεις εκτός από την επείγουσα αντισύλληψη) και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράφη)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.4

Η υπάρχουσα προειδοποίηση θα πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

Αποβολή του εξαρτήματος

Σε κλινικές δοκιμές με το [όνομα προϊόντος], για την ένδειξη της αντισύλληψης, η επίπτωση της αποβολής ήταν χαμηλή (<4 % των εισαγωγών) και στο ίδιο εύρος με αυτό που αναφέρθηκε για άλλα ενδομήτρια εξαρτήματα και συσκευές. Τα συμπτώματα μερικής ή ολικής αποβολής ~~οποιοδήποτε ενδομήτριου εξαρτήματος του [όνομα προϊόντος]~~ ενδέχεται να περιλαμβάνουν αιμορραγία ή πόνο. Ωστόσο, το εξάρτημα μπορεί να αποβληθεί από την κοιλότητα της μήτρας χωρίς η γυναίκα να το αντιληφθεί με αποτέλεσμα να χαθεί η αντισυλληπτική προστασία. **Η μερική αποβολή μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του εξαρτήματος.** Δεδομένου ότι το ενδομήτριο εξάρτημα [όνομα προϊόντος] μειώνει την ποσότητα του αίματος που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσης, η αύξηση της ποσότητας του αίματος μπορεί να αποτελεί ένδειξη αποβολής του εξαρτήματος.

Ο κίνδυνος αποβολής αυξάνεται σε

- **Γυναίκες με ιστορικό βαριάς εμμηνορροϊκής αιμορραγίας (συμπεριλαμβανομένων των γυναικών που χρησιμοποιούν [όνομα προϊόντος] για θεραπεία βαριάς εμμηνορροϊκής αιμορραγίας)**
- **Γυναίκες με μεγαλύτερο από το φυσιολογικό ΔΜΣ τη στιγμή της εισαγωγής. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται σταδιακά με την αύξηση του ΔΜΣ**

Η γυναίκα θα πρέπει να έχει συμβουλευτεί σχετικά με τα πιθανά σημάδια αποβολής και πώς να ελέγχονται τα νήματα του [όνομα προϊόντος] και να έχει συμβουλευτεί να επικοινωνήσει με έναν επαγγελματία υγείας εάν τα νήματα δεν είναι αισθητά. Πρέπει να χρησιμοποιείται αντισυλληπτικό φράγματος (όπως προφυλακτικό) έως ότου επιβεβαιωθεί η σωστή θέση του [όνομα προϊόντος].

Η μερική αποβολή μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του [όνομα προϊόντος].

Ένα ~~εξάρτημα, [όνομα προϊόντος]~~ που έχει ~~μετατοπιστεί μερικώς αποβληθεί~~, πρέπει να αφαιρείται. Ένα νέο εξάρτημα μπορεί να τοποθετηθεί ~~εκείνη τη στιγμή τη στιγμή της αφαίρεσης,~~ **υπό την προϋπόθεση ότι έχει αποκλειστεί η εγκυμοσύνη.**

Η γυναίκα πρέπει να ενημερώνεται πώς να ελέγχει τα νήματα του [όνομα προϊόντος].

Παράγραφος 4.6

Η υπάρχουσα προειδοποίηση θα πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

Η χρήση του [όνομα προϊόντος], αντενδείκνυται κατά την κύηση ή σε υποψία κύησης (βλ. παράγραφος 4.3, Αντενδείξεις). Στην περίπτωση που συμβεί εγκυμοσύνη κατά τη χρήση του [όνομα προϊόντος], **το εξάρτημα θα πρέπει να αφαιρείται όσο το δυνατόν πιο σύντομα η άμεση αφαίρεση του εξαρτήματος συνιστάται αυστηρά,** καθώς η παραμονή του ενδομήτριου εξαρτήματος στη μήτρα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αποβολής και πρόωρου τοκετού.

Αφαίρεση του [όνομα προϊόντος] ή καθετηριασμός της μήτρας μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αυτόματα αποβολή. Επίσης, πρέπει να αποκλειστεί η εξωμήτρια κύηση.

~~Εάν το ενδομήτριο εξάρτημα δεν μπορεί να αφαιρεθεί με ήπιους χειρισμούς, μπορεί να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο διακοπής της κύησης.~~ Αν η γυναίκα επιθυμεί τη συνέχιση της κύησης και το σύστημα δεν μπορεί να αφαιρεθεί, πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τους κινδύνους και το ενδεχόμενο πρόωρου τοκετού. Η πορεία μιας τέτοιας εγκυμοσύνης πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Η γυναίκα πρέπει να συμβουλευτεί να αναφέρει όλα τα συμπτώματα που υποδηλώνουν επιπλοκές στην κύηση, όπως πόνος στην κοιλιά με κράμπες που συνοδεύεται από πυρετό.

~~Λόγω της ενδομήτριας χορήγησης και της τοπικής έκθεσης στην ορμόνη, η πιθανότητα εμφάνισης αρρενοποιητικών φαινομένων στο έμβρυο θα πρέπει να ληφθεί υπόψη. Λόγω της υψηλής αντισυλληπτικής αποτελεσματικότητας, η κλινική εμπειρία σχετικά με την έκβαση της εγκυμοσύνης με το ενδομήτριο εξάρτημα [όνομα προϊόντος] είναι περιορισμένη, αλλά η γυναίκα πρέπει να ενημερώνεται ότι μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν αποδείξεις γενετικών ανωμαλιών που να προκλήθηκαν από τη χρήση του [όνομα προϊόντος] σε περιπτώσεις που η κύηση συνεχίστηκε εις πέρας με το [όνομα προϊόντος] στη θέση του.~~

Επιπλέον, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο αυξημένος κίνδυνος μολυσματικών επιδράσεων σε θηλυκό έμβρυο λόγω της ενδομήτριας έκθεσης στη λεβονοργεστρέλη. Υπήρξαν μεμονωμένες περιπτώσεις αρρενοποίησης των εξωτερικών γεννητικών οργάνων του θηλυκού εμβρύου μετά από τοπική έκθεση σε λεβονοργεστρέλη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρουσία ενδομήτριου εξαρτήματος απελευθέρωσης λεβονοργεστρέλης.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2

Αποβολή του εξαρτήματος

Οι μυϊκές συσπάσεις της μήτρας κατά την εμμηνορρυσία μπορεί, κάποιες φορές, να ωθήσουν το ενδομήτριο εξάρτημα εκτός θέσης ή να το αποβάλουν. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί εάν είστε υπέρβαροι κατά τη στιγμή της εισαγωγής του ενδομήτριου εξαρτήματος ή έχετε ιστορικό βαριών περιόδων. Εάν το ενδομήτριο εξάρτημα δεν είναι στη θέση του, ενδέχεται να μην λειτουργεί όπως προβλεπόταν και, ως εκ τούτου, αυξάνεται ο κίνδυνος εγκυμοσύνης. Εάν το ενδομήτριο εξάρτημα αποβληθεί, δεν προστατεύεστε πλέον από την εγκυμοσύνη.

Τα πιθανά συμπτώματα μιας αποβολής περιλαμβάνουν πόνο και μη φυσιολογική αιμορραγία, αλλά το [όνομα προϊόντος] ίσως αποβληθεί χωρίς να το καταλάβετε. Εάν το ενδομήτριο εξάρτημα μετατοπιστεί, η αποτελεσματικότητά του μπορεί να μειωθεί. Εάν το ενδομήτριο εξάρτημα αποβληθεί, δεν προστατεύεστε πλέον από την εγκυμοσύνη. Συνιστάται να ελέγχετε τα νήματα με το δάχτυλό σας, για παράδειγμα την ώρα που κάνετε μπάνιο. Εάν εμφανίζετε σημάδια που υποδεικνύουν αποβολή του εξαρτήματος ή δεν νιώθετε τα νήματα, πρέπει να αποφύγετε τη σεξουαλική επαφή ή να χρησιμοποιήσετε άλλο αντισυλληπτικό και να συμβουλευτείτε το γιατρό σας. Δεδομένου ότι το ενδομήτριο εξάρτημα [όνομα προϊόντος] μειώνει την ποσότητα του αίματος που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσης, η αύξηση της ποσότητας του αίματος μπορεί να αποτελεί ένδειξη αποβολής του εξαρτήματος.

Συνιστάται να ελέγχετε τα νήματα με το δάχτυλό σας, για παράδειγμα την ώρα που κάνετε μπάνιο. Δείτε επίσης Παράγραφο 3 "Πώς μπορώ να ξέρω αν το [όνομα προϊόντος] είναι στη θέση του;".

Εάν εμφανίζετε σημάδια που υποδεικνύουν αποβολή του εξαρτήματος ή δεν νιώθετε τα νήματα, πρέπει να χρησιμοποιήσετε άλλο αντισυλληπτικό (όπως προφυλακτικό) και να συμβουλευτείτε τον επαγγελματία υγείας.

Κύηση

[...]

Στην περίπτωση εγκυμοσύνης ενώ χρησιμοποιείτε το [όνομα προϊόντος], πρέπει να επισκεφθείτε τον γιατρό σας αμέσως ώστε το εξάρτημα να αφαιρεθεί το συντομότερο δυνατό. Εάν η αφαίρεση μπορεί να προκαλέσει αποβολή. Ωστόσο εάν συνεχίσετε να έχετε το [όνομα προϊόντος] κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αυξάνονται ο κίνδυνος αποβολής, λοίμωξης ή καθώς επίσης το ρίσκο πρόωρου τοκετού θα αυξηθεί.. Εάν το [όνομα προϊόντος] δεν μπορεί να αφαιρεθεί, μιλήστε με τον γιατρό σας για τα οφέλη και τους κινδύνους της συνέχισης της εγκυμοσύνης. Εάν η εγκυμοσύνη συνεχιστεί θα παρακολουθείστε στενά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας και θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανίσετε κράμπες στο στομάχι, πόνο στο στομάχι σας ή πυρετό.

Το [όνομα προϊόντος] περιέχει μια ορμόνη, που ονομάζεται λεβονοργεστρέλη, και έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές επιδράσεων στα γεννητικά όργανα θηλυκών μωρών εάν εκτεθούν σε ενδομήτριες συσκευές λεβονοργεστρέλης ενώ βρίσκονται στη μήτρα.

Η ορμόνη του απελευθερώνεται μέσα στη μήτρα. Αυτό σημαίνει ότι το έμβρυο είναι εκτεθειμένο σε μια σχετικά υψηλή συγκέντρωση τοπικά, αν η ποσότητα της ορμόνης που λαμβάνεται μέσω του αίματος και του πλακούντα είναι μικρή

Η επίδραση αυτής της ποσότητας ορμόνης στο έμβρυο θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, αλλά μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει απόδειξη γενετικών ανωμαλιών που να προκλήθηκαν από το [όνομα προϊόντος] σε περιπτώσεις όπου η εγκυμοσύνη συνεχίστηκε εις πέρας με το [όνομα προϊόντος] να χρησιμοποιείται.

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Ιανουάριος 2022
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	14 Μαρτίου 2022
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	12 Μαΐου 2022