

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a levonorgesztrel hatóanyag (a sürgősségi fogamzásgátlás indikáció kivétel minden javallatban történő) alkalmazására vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A szakirodalomban az elérhető adatok alapján, amelyek a leánymagzatok maszkulinizációjának kockázatára irányulnak, amikor a levonorgesztrel-tartalmú méhen belüli eszközök a terhesség alatt a méhen belül maradnak és a valószínű hatásmechanizmus alapján, a PRAC arra a megállapításra jutott, hogy a levonorgesztrel-tartalmú intrauterin eszközök és a felhelyezett, levonorgesztrel-tartalmú intrauterin eszközök mellett kihordott leánymagzatok maszkulinizációja között az ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerű lehetőség. A PRAC arra a megállapításra jutott, hogy a levonorgesztrel-tartalmú intrauterin eszközök kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Továbbá a forgalomba hozatalt követő biztonságossági vizsgálatból származó, rendelkezésre álló adatokra tekintettel, amely vizsgálat a levonorgesztrel-tartalmú intrauterin eszközök kilökődésének kockázatára irányult erős menstruációs vérzéskor, a normálisnál magasabb testtömegindexű nők körében, a PRAC arra a megállapításra jutott, hogy az ok-okozati összefüggés a levonorgesztrel-tartalmú intrauterin eszközök és az eszköz fokozott kilökődési kockázata között azoknál a nőknél, akik anamnézisében erős menstruációs vérzés szerepel és testtömegindexük magasabb a normálisnál, legalábbis ésszerű lehetőség. A PRAC arra a megállapításra jutott, hogy a levonorgesztrel-tartalmú intrauterin eszközök kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A levonorgesztrel-tartalmú intrauterin eszközök körébe tartozó készítmények kísérőiratait módosítani kell teljes összhangban a korábban már lezárult két eljárással: SE/H/xxxx/WS/406 és SE/H/xxxx/WS/450.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A levonorgesztrel hatóanyag (a sürgősségi fogamzásgátlás indikáció kivételével minden javallatban történő) alkalmazására vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a levonorgesztrel hatóanyagot tartalmazó készítmények (a sürgősségi fogamzásgátlás indikáció kivételével minden javallatban történő) alkalmazásának előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, levonorgesztrel-tartalmú gyógyszerek (a sürgősségi fogamzásgátlás indikáció kivételével minden javallatban történő alkalmazásra), amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A meglévő figyelmeztetést a következő módon kell módosítani:

Az eszköz kilökődése

A [terméknév]-val/vel fogamzásgátlás indikációjában végzett klinikai vizsgálatokban az eszköz kilökődésének előfordulási gyakorisága alacsony volt (a felhelyezett eszközök kevesebb mint 4%-a), ami ugyanaz a tartomány, mint amelyet más intrauterin eszközök (IUD) vagy intrauterin rendszerek (IUS) esetében jelentettek. Bármely IUD-A [terméknév] részleges vagy teljes kilökődése vérzéssel és fájdalommal járhat. Előfordulhat azonban, hogy a rendszer úgy lökődik ki a méh üregéből, hogy a felhasználó azt nem veszi észre, miközben ez a fogamzásgátló hatás elvesztéséhez vezet. A részleges kilökődés csökkentheti a [terméknév] hatásosságát. Mivel a [terméknév] csökkenti a menstruációval veszített vér mennyiségét, a menstruációs vérmennyiség növekedése kilökődésre utaló jel lehet.

A kilökődés kockázata magasabb azoknál a nőknél,

- **akiknek előzőleg erős menstruációs vérzésük volt (beleértve azokat a nőket, akiknél a [terméknév] – (e)t az erős menstruációs vérzés kezelésére alkalmazzák),**
- **akiknek a rendszer felhelyezésekor számított testtömegindexe (BMI, body mass index) a normál érték feletti volt. A kockázat a BMI-érték emelkedésével arányosan nagyobb.**

A nőknek el kell magyarázni, melyek a kilökődés lehetséges jelei és hogyan ellenőrizték a [terméknév] jelzőszálait, és javasolni kell, hogy forduljanak szakorvoshoz, amennyiben a jelzőszál nem érezhető. Ameddig a [terméknév] megfelelő helyzetét nem igazolták, barrierelvű fogamzásgátló módszert (pl. óvszert) kell alkalmazni.

A [terméknév] részleges kilökődése csökkentheti a [terméknév] hatékonyságát.

Az elmozdult részlegesen kilökődött [terméknév]-(e)t el kell távolítani. Új rendszer felhelyezhető az előző eltávolításakor, azzal egyidejűleg, amennyiben a terhességet kizárták.

A felhasználónak el kell magyarázni, hogyan ellenőrizze a [terméknév] jelzőszálait.

- 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A meglévő figyelmeztetést a következő módon kell módosítani:

Fennálló vagy feltételezett terhességben a [terméknév] alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont, Ellenjavallatok).

Ha a [terméknév]-(e)t alkalmazó nő teherbe esik, **a rendszert a lehetséges legrövidebb időn belül el kell távolítani a rendszer mielőbbi eltávolítása ajánlott**, mivel bármely *in situ* bennmaradt intrauterin fogamzásgátló eszköz/rendszer növeli a vetélés és a koraszülés kockázatát. A [terméknév] eltávolítása vagy a méh vizsgálata **szintén** spontán vetélést eredményezhet. Az ectopiás terhességet ki kell zárni.

Ha az intrauterin fogamzásgátló eszközt/rendszert nem lehet finoman eltávolítani, a terhesség művi megszakítását mérlegelni kell. Ha a nő a terhesség megtartása mellett dönt és a gyógyszerleadó rendszert nem lehet eltávolítani, akkor annak alkalmazóját tájékoztatni kell a

kockázatokról és a lehetséges koraszülés gyermekre gyakorolt hatásáról. A terhesség lefolyását fokozott figyelemmel kell követni. A terhes nőt figyelmeztetni kell arra, hogy számoljon be a terhességgel kapcsolatos bármilyen szövődmenyről, mely a terhesség komplikációjára utal, pl. lázzal járó görcsös hasi fájdalom.

Az intrauterin alkalmazás és a helyi hormonhatás miatt figyelembe kell venni, hogy a foetusnál virilizáló hatás előfordulhat. A Mirena alkalmazása során bekövetkezett terhességgel kapcsolatban csekély klinikai tapasztalat áll rendelkezésre, mivel a rendszer fogamzásgátló hatásossága igen megbízható. Mindazonáltal a felhasználót tájékoztatni kell arról, hogy idáig nincs adat olyan születési defektusokról, melyet a Mirena okozott azokban az esetekben, amikor felhelyezett rendszer mellett a terhesség folytatódott. Továbbá leánymagzatoknál nem zárható ki az intrauterin alkalmazott levonorgesztrel okozta virilizáló hatás fokozott kockázata. Néhány, egyedi esetben a méhben maradt levonorgesztrel-tartalmú intrauterin fogamzásgátló rendszer mellett kihordott leánymagzatoknál a helyi hormonális hatás a külső nemi szervek masculinisációját okozta.

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a [terméknév] alkalmazása előtt

Az eszköz kilökődése

A méhizomzat összehúzódása a havivérzés során néha kilöki vagy elmozdítja a méhen belüli eszközt a helyéről. **Ez nagyobb valószínűséggel fordul elő, ha Ön a méhen belüli rendszer felhelyezésekor túlsúlyos, vagy korábban erős menstruációs vérzése volt. Ha a méhen belüli rendszer elmozdul a helyéről, lehetséges, hogy már nem véd megfelelően és emiatt a terhesség kockázata megnő. Ha a méhen belüli rendszer kilökődött, Ön már nem lesz védett a teherbe eséssel szemben.**

A **kilökődés** lehetséges tünetei a fájdalom és a rendellenes vérzés, **azonban a [terméknév] észrevétlenül is elmozdulhat a helyéről. Ha az eszköz elmozdul a helyéről, a hatásossága esőnkenhet, így többé már nem véd a terhesség ellen. Ezért javasolt például zuhanyozás közben a jelzőszálat ujjal leellenőrizni. Ha felmerül az kilökődés gyanúja, vagy a jelzőszálak már nem kitapinthatók, akkor kerülni kell a szexuális együttlétet vagy egyéb fogamzásgátló módszert alkalmazni kell, valamint szakorvoshoz kell fordulni.** Mivel a [terméknév] csökkenti a menstruációs vér mennyiségét, a menstruációs vér mennyiségének növekedése is a kilökődés jele lehet.

Ezért javasolt, hogy az ujjával saját maga ellenőrizze a jelzőszálakat, például zuhanyozás közben. Kérjük, olvassa el a 3. pontban: „Hogyan kell alkalmazni a [terméknév]-(e)t”, illetve „Hogyan lehet ellenőrizni a [terméknév] helyzetét” részeket. Ha kilökődésre utaló jeleket tapasztal, vagy a jelzőszál már nem kitapintható, kerülje a közösülést vagy alkalmazzon egyéb fogamzásgátló módszert (pl. óvszert) és forduljon kezelőorvosához.

Terhesség

[...]

Ha Ön terhes lesz a [terméknév] alkalmazása mellett, **azonnal orvoshoz kell fordulnia**, hogy a [terméknév]-(e)t **a legrövidebb időn belül** eltávolítsák. **Ha a Mirena-t Az eltávolítás vetélést okozhat. Ha azonban a [terméknév]-(e)t a terhesség ideje alatt a helyén hagyják, úgy nemcsak a vetélés kockázata lesz fokozott, de a fertőzés vagy koraszülés kockázata is megnő. Amennyiben a**

[terméknév]-(e)t nem lehet eltávolítani, beszéljen a kezelőorvosával a magzat megtartásának előnyeiről és kockázatairól. Ha a magzat megtartása mellett dönt, Önt a terhessége alatt szorosan ellenőrzik majd, és azonnal fel kell vennie a kapcsolatot a kezelőorvossal, amint hasi görcsöket, hasi fájdalmat vagy lázat tapasztal.

A [terméknév] levonorgesztrel nevű hormont tartalmaz. Néhány egyedi esetben a leánymagzatok külső nemi szervére gyakorolt hatásokat jelentettek, amikor a magzatok levonorgesztrel-tartalmú méhen belüli eszköz mellett fejlődtek az anyaméhben.

~~A [terméknév] ban/ben lévő hormon a méh üregében kerül kibocsátásra. Ez azt jelenti, hogy a magzat helyileg elég nagy hormonhatásnak van kitéve, annak ellenére, hogy a vérkeringésbe jutó és a méhlepényen átáramló hormon mennyisége kicsi. Ennek a hormonmennyiségnek a magzatra gyakorolt hatását figyelembe kell venni, bár eddig nincs bizonyíték [terméknév] által okozott születési rendellenességre olyan esetekben, amelyekben a terhesség felhelyezett [terméknév] mellett folytatódott egészen a szülés idejéig.~~

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2022. januári CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2022. március 14.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2022. május 12.