

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir levónorgestrel (allar ábendingar nema neyðargetnaðarvörn) eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í ljósi tiltækra gagna í birtum vísindagreinum, varðandi hættu á karlgerandi áhrifum á kvenkyns fóstur ef leginnlegg sem inniheldur levónorgestrel er til staðar í leginu á meðgöngu, og í ljósi þess að mögulegur verkunarháttur er þekktur, telur PRAC að orsakasamhengi milli leginnleggja sem innihalda levónorgestrel og karlgerandi áhrifa á kvenkyns fóstur ef leginnlegg sem inniheldur levónorgestrel er til staðar í leginu á meðgöngu sé a.m.k. sennilegur möguleiki. PRAC ályktaði að breyta skuli upplýsingum um leginnlegg sem innihalda levónorgestrel til samræmis við þetta.

Í ljósi tiltækra gagna úr rannsókn á öryggi eftir veitingu markaðsleyfis, sem sneri að hættu á að leginnlegg sem innihalda levónorgestrel ýtist út hjá konum með miklar tíðablæðingar og líkamsþyngdarstuðul (BMI) yfir eðlilegum mörkum, telur PRAC enn fremur að orsakasamhengi milli leginnleggja sem innihalda levónorgestrel og aukinnar tíðni þess að leginnlegg ýtist út hjá konum með sögu um miklar tíðablæðingar og líkamsþyngdarstuðul (BMI) yfir eðlilegum mörkum sé a.m.k. sennilegur möguleiki. PRAC ályktaði að breyta skuli upplýsingum um leginnlegg sem innihalda levónorgestrel til samræmis við þetta.

Breyta á lyfjaupplýsingum um leginnlegg sem innihalda levónorgestrel að fullu til samræmis við ferlana SE/H/xxxx/WS/406 og SE/H/xxxx/WS/450, sem þegar er lokið.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir levónorgestrel (allar ábendingar nema neyðargetnaðarvörn) telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda levónorgestrel (allar ábendingar nema neyðargetnaðarvörn), sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda levónorgestrel (allar ábendingar nema neyðargetnaðarvörn) og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Breyta á varnaðarorðum sem hér segir:

Leginnleggið ýtist út

Í klínískum rannsóknum á [heiti leginnleggs] fyrir ábendinguna getnaðarvörn var tíðni þess að leginnleggið ýttist út lítil (<4% af uppsetningum) og á svipuðu bili og tilkynnt hefur verið fyrir önnur leginnlegg. Einkenni ef ~~leginnlegg~~ **[heiti leginnleggs]** ýtist að hluta til eða algerlega úr leginu geta verið blæðingar eða verkir. Leginnleggið getur ýst úr legholinu án þess að konan taki eftir því, sem leiðir til þess að getnaðarvörnin bregst. ~~Ef leginnleggið ýtist að hluta til út geta áhrif þess minnkað.~~ Þar sem [heiti leginnleggs] dregur úr tíðablæðingum geta auknar tíðablæðingar bent til að það hafi ýst úr leginu.

Hætta á því að leginnleggið ýtist út er aukin hjá

- **Konum með sögu um miklar tíðablæðingar (þ.m.t. konum sem nota [heiti leginnleggs] sem meðferð við miklum tíðablæðingum)**
- **Konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) yfir eðlilegum mörkum þegar leginnleggið er sett upp, þessi hættu eykst smám saman með hækkandi líkamsþyngdarstuðli**

Upplýsa á konur um hugsanleg merki þess að leginnleggið ýtist út og hvernig eigi að athuga þræðina á [heiti leginnleggs] og að hafa skuli samband við heilbrigðisstarfsmann ef ekki verður vart við þræðina. Notu á getnaðarvörn sem ekki byggir á hormónum (svo sem smökk) þar til gengið hefur verið úr skugga um staðsetningu [heiti leginnleggs].

Ef [heiti leginnleggs] ýtist að hluta til út geta áhrif þess minnkað.

Ef [heiti leginnleggs] ~~leginnlegg~~ hefur hreyfst úr stað þarf að fjarlægja það og setja. Setja má upp nýtt leginnlegg á sama tíma **og hitt er fjarlægt, ef þungun hefur verið útilokuð.**

~~Upplýsa skal konuna um hvernig hún athugar að þræðirnir sitji rétt.~~

- Kafli 4.6

Breyta á varnaðarorðum sem hér segir:

Ekki má nota [heiti leginnleggs] ef um þungun er að ræða eða þegar grunur leikur á þungun, sjá kafla 4.3 Frábendingar. Ef þungun verður á meðan [heiti leginnleggs] er notað **á að fjarlægja leginnleggið við fyrsta tækifæri** er mælt með að leginnleggið sé fjarlægt þar sem leginnleggið getur aukið hættu á fósturláti eða fæðingu fyrir tímann. Ef leginnleggið er fjarlægt eða legið skoðað getur það **einnig** leitt til sjálfkrafa fósturláts. Útiloka skal utanlegsfóstur.

~~Ef ekki er hægt að fjarlægja leginnleggið varlega á að íhuga að binda endi á meðgönguna.~~ Ef konan óskar eftir því að halda meðgöngunni áfram og ekki er hægt að fjarlægja innleggið á að upplýsa hana um áhættu og hugsanlegar afleiðingar fyrir barnið ef það fæðist of snemma. Fylgjast skal vel með slíkri meðgöngu. Upplýsa á konuna um að hún eigi að tilkynna um öll einkenni, sem geta verið merki um vandkvæði á meðgöngu, t.d. kviðverki með krömpum og hita.

Vegna legu sinnar í legi og staðbundinna upptöku hormónsins, er ekki alveg hægt að útiloka fósturskemmandi áhrif lyfsins (einkum aukin karlkynseinkenni fósturs). Klínísk reynsla af þungun þegar [heiti leginnleggs] er til staðar er takmörkuð vegna öflugra getnaðarvarnaráhrifa. Þó skal upplýsa konuna um að hingað til hafi ekki fundist neinar sannanir fyrir fæðingargöllum þegar [heiti leginnleggs] hefur verið til staðar alla meðgönguna. Einnig er ekki hægt að útiloka aukna hættu á karlgerandi (virilizing) áhrifum á kvenkyns fóstur, vegna útsetningar fyrir levónorgestreli í leginu. Komið hafa fram einstök tilvik karlgervingar ytri kynfæra hjá kvenkyns fósturum eftir staðbundna útsetningu fyrir levónorgestreli á meðgöngu þar sem leginnlegg með levónorgestreli hafði ekki verið fjarlægt.

Fylgiseðill

Kaflí 2

Leginnleggið ýtist út

Vöðvasamdráttur í legi við blæðingar getur stundum fært leginnleggið úr stað eða það ýtist út. Líklegra er að það gerist ef þú ert í yfirþyngd þegar leginnleggið er sett upp eða hefur sögu um miklar tíðablæðingar. Ef leginnleggið hefur færst til getur verið að það verki ekki eins og ætlast er til og þess vegna gæti hætta á þungun aukist. Ef leginnleggið ýtist út er getnaðarvörnin ekki lengur virk.

Hugsanleg einkenni þess að leginnleggið ýtist út eru verkir og óeðlilegar blæðingar, en [heiti leginnleggs] gæti einnig ýst út án þess að þú yrðir vör við það. Ef [heiti leginnleggs] hefur færst til, getur virkinn minnkað. Ef [heiti leginnleggs] ýtist út er getnaðarvörnin ekki lengur virk. Mælt er með að þú athugir með fingrunum hvort þræðirnir séu til staðar, t.d. þegar þú ferð í bað. Ef þú finnur ekki þræðina eða annað bendir til þess að leginnleggið hafi ýst út, átt þú að forðast samfarir eða nota aðrar getnaðarvarnir og hafa samband við lækinn. Þar sem [heiti leginnleggs] dregur úr tíðablæðingum geta auknar blæðingar verið merki um að leginnleggið hafi ýst út.

Mælt er með að þú athugir með fingrunum hvort þræðirnir séu til staðar, t.d. þegar þú ferð í bað. Sjá einnig kafla 3 „Hvernig nota á [heiti leginnleggs] - Hvernig get ég gengið úr skugga um að [heiti leginnleggs] liggi rétt?“. Ef þú finnur ekki þræðina eða annað bendir til þess að leginnleggið hafi ýst út, átt þú að forðast samfarir eða nota aðrar getnaðarvarnir (svo sem smokk) og hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Meðganga

[...]

Ef þú verður þunguð meðan þú notar [heiti leginnleggs], skal fjarlægja [heiti leginnleggs] svo fljótt sem auðið er skaltu tafarlaust biðja lækinn að fjarlægja [heiti leginnleggs]. Ef [heiti leginnleggs] er fjarlægt getur það valdið fósturláti. Ef [heiti leginnleggs] er hins vegar ekki fjarlægt á meðgöngu er aukin hættu á fósturláti, sýkingu eða ekki aðeins aukin, heldur einnig hættu á fæðingu fyrir tímann. Ef ekki er hægt að fjarlægja [heiti leginnleggs] skaltu ræða við lækinn um ávinning og áhættu af því að halda meðgöngunni áfram. Ef meðgöngu er haldið áfram verður fylgst vandlega með þér meðan á henni stendur og þú átt að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þú færð krampa í kvið, magaverk eða hita.

[Heiti leginnleggs] inniheldur hormón sem nefnist levónorgestrel og einstakar tilkynningar hafa borist um áhrif á kynfæri kvenkyns barna ef þau eru útsett fyrir leginnleggi sem inniheldur levónorgestrel í leginu.

~~Hormónið í [heiti leginnleggs] losnar út í legið. Það þýðir að fóstrið er útsett fyrir tiltölulega háum staðbundnum styrk af hormóninu, þó svo að styrkur hormónsins sem berst í blóðrásina og fylgjuna sé lítill. Taka skal með í reikninginn áhrif þessa hormóns á fóstrið, en enn hafa ekki komið fram nein gögn um hugsanlega fósturskaða vegna [heiti leginnleggs] í þeim tilfellum sem [heiti leginnleggs] hefur verið til staðar á meðgöngu og við fæðingu.~~

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur janúar 2022
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	14/03/2022
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	12/05/2022