

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i)
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi per la Farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) sul(i) Rapporto(i) Periodico(i) di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per levonorgestrel (tutte le indicazioni ad eccezione della contraccezione di emergenza), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili in letteratura, sul rischio di mascolinizzazione dei feti femmina quando il dispositivo intrauterino a base di levonorgestrel rimanga in sede durante la gravidanza ed alla luce del plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che sussista una possibile relazione causale ragionevole tra il dispositivo intrauterino a base di levonorgestrel e la mascolinizzazione dei feti femmina qualora il dispositivo intrauterino a base di levonorgestrel rimanga in sede durante la gravidanza. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei dispositivi intrauterini a base di levonorgestrel debbano, quindi, essere modificate di conseguenza.

Inoltre, alla luce di dati disponibili derivanti da uno studio di sicurezza post-autorizzativo sul rischio dell'espulsione del dispositivo intrauterino a base di levonorgestrel in donne con flussi mestruali abbondanti e con un indice di massa corporea (*Body Mass Index* BMI) più alto del normale, il PRAC ritiene che vi sia una possibilità almeno ragionevole, in termini di relazione causale tra i dispositivi intrauterini a base di levonorgestrel ed un più alto tasso di espulsione nelle donne con una storia di flussi mestruali abbondanti e con un indice di massa corporea (BMI) più alto del normale. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei dispositivi intrauterini contenenti levonorgestrel debbano, quindi, essere modificate di conseguenza.

Le informazioni sul prodotto dei prodotti a base di levonorgestrel in dispositivi intrauterini devono essere modificate nel pieno rispetto delle procedure già concluse SE/H/xxxx/WS/406 e SE/H/xxxx/WS/450.

Il Comitato per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - Human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su levonorgestrel (in tutte le indicazioni eccetto la contraccezione di emergenza) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) levonorgestrel (in tutte le indicazioni eccetto la contraccezione di emergenza) rimanga invariato, fatte salve le modifiche proposte da apportare alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti levonorgestrel (in tutte le indicazioni eccetto la contraccezione di emergenza) fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti ed i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul(i) medicinale(i) autorizzato(i) a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Le avvertenze esistenti devono essere integrate come segue:

Espulsione

Negli studi clinici con [nome commerciale], nell'indicazione contracccezione, l'incidenza dell'espulsione è stata bassa (<4% di inserimenti) e compresa nello stesso ambito osservato con altri IUD e IUS. I sintomi di un'espulsione parziale o completa di un dispositivo intrauterino [nome commerciale] possono comprendere sanguinamento o dolore. Tuttavia, il dispositivo può essere espulso dalla cavità uterina senza che la donna se ne accorga, portando ad una perdita della protezione contraccettiva. ~~Un'espulsione parziale può diminuire l'efficacia di [nome commerciale].~~ Poiché [nome commerciale] induce una diminuzione del flusso mestruale, l'aumento del flusso mestruale può essere indicativo di un'espulsione.

Il rischio di espulsione aumenta in

- **Donne con storia di flussi mestruali abbondanti (incluse le donne che usano [nome commerciale] per il trattamento dei flussi mestruali abbondanti)**
- **Donne con indice di BMI superiore al normale al momento dell'inserimento; questo rischio aumenta gradualmente con l'aumentare dell'indice BMI**

Le donne devono essere informate sui possibili segni dell'espulsione e su come controllare i fili di [nome commerciale] e devono essere avvisate di contattare il medico se i fili non si sentono. Un contraccettivo di barriera (come il preservativo) deve essere utilizzato fino a quando il posizionamento di [nome commerciale] sia stato confermato.

Un'espulsione parziale può diminuire l'efficacia di [nome commerciale].

In caso di espulsione parziale ~~spostamento~~, [nome commerciale] deve essere rimosso. Un nuovo sistema può essere inserito al momento della rimozione a condizione che la gravidanza sia stata esclusa.

~~**La donna deve essere informata su come controllare la presenza dei fili di [nome commerciale].**~~

- Paragrafo 4.6

L'avvertenza esistente dovrebbe essere modificata come segue:

L'uso di [nome commerciale] è controindicato in caso di gravidanza accertata o presunta (vedere sezione 4.3 Controindicazioni).

Se si instaura una gravidanza in una donna con [nome commerciale] *in situ*, **il sistema deve essere rimosso il prima possibile, si raccomanda la rimozione tempestiva del sistema** poiché un contraccettivo intrauterino lasciato in sede può aumentare il rischio di aborto spontaneo o di parto prematuro. La rimozione di [nome commerciale], come l'esplorazione uterina, possono **anche** provocare un aborto spontaneo. Deve essere esclusa una gravidanza ectopica.

~~**Se il contraccettivo intrauterino non può essere rimosso delicatamente deve essere presa in considerazione l'interruzione della gravidanza.**~~ Se una donna desidera proseguire la gravidanza e il dispositivo non può essere rimosso, deve essere informata sui rischi e sulle possibili conseguenze

di un parto prematuro sul nascituro. In questo caso la gravidanza deve essere strettamente controllata. La donna deve essere avvertita della necessità di riferire tutti i sintomi indicatori di complicanze gravidiche, come i dolori addominali crampiformi con febbre.

~~A causa della somministrazione intrauterina e dell'esposizione locale all'ormone devono essere tenuti in considerazione i possibili effetti virilizzanti nei feti femminili. L'esperienza clinica sugli esiti di gravidanze durante l'utilizzo di [nome commerciale] è limitata a causa dell'elevata efficacia contraccettiva ma le donne devono essere informate che, attualmente, non vi sono evidenze di difetti alla nascita dovuti all'utilizzo di [nome commerciale] nei casi in cui la gravidanza è proseguita con [nome commerciale] rimasto in sede. Inoltre non può essere escluso un aumento del rischio di effetti virilizzanti nei feti femmina a causa della esposizione intrauterina al levonorgestrel. Sono stati osservati casi isolati di mascolinizzazione dei genitali esterni di feti femmina in seguito all'esposizione locale al levonorgestrel nei casi in cui la gravidanza è proseguita con lo IUS a rilascio di levonorgestrel rimasto in sede.~~

Foglio illustrativo

Paragrafo 2

Espulsione

Le contrazioni muscolari dell'utero durante le mestruazioni possono qualche volta spostare il dispositivo dalla sua sede o provocarne l'espulsione. Questo è più probabile che si verifichi se lei è sovrappeso al momento dell'inserimento del sistema intrauterino o se ha una storia di periodi in sovrappeso. Se il sistema intrauterino è mal posizionato, può non svolgere la propria funzione e quindi il rischio di gravidanza aumenta. Se il sistema intrauterino viene espulso, viene meno la protezione dalla gravidanza.

I possibili sintomi di una espulsione sono dolore e sanguinamento anormale ma [nome commerciale] può essere espulso anche senza che lei se ne accorga. Se il dispositivo è mal posizionato, l'efficacia è ridotta. Se il dispositivo viene espulso, viene meno la protezione dalla gravidanza. Si raccomanda di controllare i fili con le dita, per esempio quando fa la doccia. Se ha segni indicativi di un'espulsione o non sente più i fili, deve evitare i rapporti o usare un altro contraccettivo e consultare il medico. Poiché [nome commerciale] induce una diminuzione del flusso mestruale, il suo aumento può essere indice d'espulsione.

Si raccomanda di controllare i fili con le dita, per esempio quando fa la doccia. Vedere anche paragrafo 3 "Come usare [nome commerciale] - Come può sentire che [nome commerciale] è posizionato correttamente?" Se presenta segni indicativi di un'espulsione o non sente più i fili, deve usare un altro metodo contraccettivo (per esempio il preservativo) e consultare il proprio medico.

Gravidanza

[...]

Se diventa gravida con [nome commerciale] inserito, si rivolga immediatamente al suo medico per far rimuovere il dispositivo il più presto possibile. La rimozione può provocare l'aborto. ~~Se Mirena rimane in sede. Tuttavia, se [nome commerciale] rimane~~ in sede durante la gravidanza non solo il rischio di aborto è più alto ma anche l'infezione o il rischio di parto pretermine ~~sono aumentati. Se [nome commerciale] non può essere rimosso, discuta con il medico dei benefici e dei rischi legati alla prosecuzione della gravidanza. Se decide di continuare la gravidanza lei sarà strettamente controllata durante la gravidanza e deve contattare il suo medico non appena presenti dolori addominali crampiformi, dolori di stomaco e febbre.~~

[Nome commerciale] contiene un ormone chiamato levonorgestrel e sono stati osservati casi isolati di mascolinizzazione dei genitali esterni di feti femmina in seguito all'esposizione locale al levonorgestrel nei casi in cui la gravidanza è proseguita con lo IUS a rilascio di levonorgestrel rimasto in sede.

~~L'ormone di [nome commerciale] è rilasciato nell'utero. Questo significa che il feto è esposto localmente ad una concentrazione relativamente alta dell'ormone, sebbene la quota ormonale ricevuta attraverso la placenta sia bassa. L'effetto di tale quantità di ormone sul feto deve essere preso in considerazione ma, ad oggi, non ci sono evidenze di anomalie neonatali causate dall'uso di Mirena nei casi in cui la gravidanza sia stata portata a termine con Mirena inserito.~~

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di Gennaio 2022
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	14 Marzo 2022
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	12 Maggio 2022