

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor levonorgestrel (alle indicaties behalve noodanticonceptie), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur, over het risico op masculinisatie van de vrouwelijke foetus wanneer het levonorgestrel-afleveringssysteem voor intra-uterien gebruik tijdens de zwangerschap aanwezig blijft, en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, beschouwt het PRAC een causaal verband tussen levonorgestrel-bevattende afleveringsystemen voor intra-uterien gebruik en masculinisatie van de vrouwelijke foetus wanneer levonorgestrel-bevattende afleveringsystemen voor intra-uterien gebruik tijdens de zwangerschap aanwezig blijven, op zijn minst als een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die levonorgestrel-afleveringsystemen voor intra-uterien gebruik bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Bovendien, gezien de beschikbare gegevens van een veiligheidsonderzoek na toelating over het risico van expulsie van levonorgestrel-afleveringsystemen voor intra-uterien gebruik bij vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies en met een hoger dan normale body mass index (BMI), beschouwt het PRAC een causaal verband tussen levonorgestrel-bevattende afleveringsystemen voor intra-uterien gebruik en een hoger expulsiepercentage bij vrouwen met een voorgeschiedenis van hevig menstrueel bloedverlies en een hoger dan normale body mass index (BMI) op zijn minst als een redelijke mogelijkheid. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van producten die levonorgestrel-afleveringsystemen voor intra-uterien gebruik bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

De productinformatie van producten die levonorgestrel-afleveringsystemen voor intra-uterien gebruik bevatten, moet worden gewijzigd in volledige overeenstemming met de reeds afgeronde procedures SE/H/xxxx/WS/406 en SE/H/xxxx/WS/450.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor levonorgestrel (alle indicaties behalve noodanticonceptie) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) levonorgestrel (alle indicaties behalve noodanticonceptie) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die levonorgestrel (alle indicaties behalve noodanticonceptie) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

De bestaande waarschuwing moet als volgt worden gewijzigd:

Expulsie

In klinische onderzoeken met [merknaam] bij de indicatie anticonceptie was de incidentie van expulsie laag (<4% van de inserties) en lag deze in hetzelfde bereik als de incidentie die voor andere IUD's en IUS'en is gerapporteerd. Bloedingen en pijn kunnen symptomen van ~~de~~ partiële of volledige expulsie van ~~elk IUS~~ **[merknaam]** zijn. Een IUS kan echter ook uit de baarmoederholte worden uitgestoten zonder dat de vrouw dit merkt. De vrouw is dan niet meer beschermd tegen zwangerschap. ~~Partiële uitstoting kan de effectiviteit van [merknaam] doen afnemen.~~ Aangezien [merknaam] een vermindering van het menstrueel bloedverlies geeft, kan een toename van het menstrueel bloedverlies een indicatie zijn van een expulsie.

Het risico op expulsie is verhoogd bij

- **Vrouwen met een geschiedenis van hevig menstrueel bloedverlies (waaronder vrouwen die [merknaam] gebruiken voor de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies)**
- **Vrouwen met een BMI die hoger is dan normaal ten tijde van de insertie; dit risico neemt geleidelijk toe met een toenemende BMI.**

Vrouwen moeten worden geadviseerd over mogelijke tekenen van expulsie en over hoe de draadjes van [merknaam] te controleren. Hen moet worden aangeraden om contact op te nemen met een zorgverlener wanneer zij de draadjes niet kunnen voelen. Totdat de locatie van [merknaam] is bevestigd moet een barrière-anticonceptivum (bijvoorbeeld een condoom) worden gebruikt.

Partiële expulsie kan de effectiviteit van [merknaam] doen afnemen.

Een ~~verplaatst~~ **partieel uitgestoten** [merknaam] moet worden verwijderd. Op ~~dat het~~ moment **van verwijderen** kan een nieuw IUS worden ingebracht, **mits zwangerschap is uitgesloten.**

~~De vrouw moet worden geïnformeerd over de manier waarop ze de draadjes van het IUS moet controleren.~~

- Rubriek 4.6

De bestaande waarschuwing moet als volgt worden gewijzigd:

Het gebruik van [merknaam] is gecontra-indiceerd tijdens een bestaande of vermoede zwangerschap (zie rubriek 4.3). Als de vrouw zwanger raakt tijdens het gebruik van [merknaam] **moet het systeem zo snel mogelijk worden verwijderd**~~wordt aanbevolen het IUS tijdig te verwijderen~~, aangezien elk intra-uterien anticonceptivum dat in situ wordt gelaten het risico op spontane abortus en voortijdige weeën verhoogt. Verwijdering van [merknaam] of sonderen van de baarmoeder kan **ook** spontane abortus tot gevolg hebben. Een ectopische zwangerschap moet worden uitgesloten.

~~Als het intra-uteriene anticonceptiemiddel niet voorzichtig verwijderd kan worden moet beëindiging van de zwangerschap worden overwogen.~~ Als de vrouw de zwangerschap wil voortzetten en het IUS niet verwijderd kan worden, moet zij op de hoogte worden gebracht van de

risico's en de mogelijke gevolgen van voortijdige geboorte op het kind. Het verloop van een dergelijke zwangerschap moet nauwlettend gecontroleerd worden. De vrouw moet worden geïnstrueerd om alle symptomen die complicaties van de zwangerschap indiceren, zoals buikkrampen met koorts, direct te melden.

~~Door de intra-uteriene toediening en de lokale blootstelling aan het hormoon moet rekening gehouden worden met mogelijk optreden van viriliserende effecten op de foetus. De klinische ervaring met de uitkomsten van zwangerschappen met Mirena is beperkt vanwege de hoge anticonceptieve werking, maar de vrouw moet worden geïnformeerd dat er tot op heden geen bewijs is van geboortefwijkingen veroorzaakt door het gebruik van [merknaam] in gevallen waarin de zwangerschap tot het einde wordt voortgezet met [merknaam] in situ. Daarnaast kan niet worden uitgesloten dat er een verhoogd risico is op viriliserende effecten op een vrouwelijke foetus door de intra-uteriene blootstelling aan levonorgestrel. Er zijn geïsoleerde gevallen geweest van masculinisatie van de externe genitalia van de vrouwelijke foetus door de lokale blootstelling aan levonorgestrel tijdens zwangerschap met een levonorgestrelhoudend spiraal in situ.~~

Bijsluiter

Rubriek 2

Uitstoting van het IUS

In zeldzame gevallen kunnen de samentrekkingen van de spieren van de baarmoeder tijdens menstruatie het IUS van zijn plek of uit de baarmoeder duwen. **De kans hierop is groter als u overgewicht heeft op het moment dat het IUS bij u wordt geplaatst, of als u last heeft (gehad) van zware menstruaties. Als het IUS niet meer op zijn plaats zit, dan werkt het mogelijk niet zoals bedoeld en dan is de kans op zwangerschap verhoogd. Als het systeem wordt uitgestoten, bent u niet meer beschermd tegen zwangerschap.**

De mogelijke symptomen van uitstoting zijn pijn en abnormaal bloedverlies, maar [merknaam] kan er ook uit komen zonder dat u er iets van merkt. Als het IUS is niet meer op zijn plek zit, kan de werkzaamheid verminderd zijn. Als het IUS uit de baarmoeder is gekomen, bent u niet langer beschermd tegen zwangerschap. Het wordt aanbevolen om met uw vinger te controleren of de draadjes aanwezig zijn, bijvoorbeeld tijdens het douchen. Als u tekenen heeft die er op wijzen dat [merknaam] uit uw baarmoeder is gekomen of als u de draadjes niet kunt voelen, moet u geen seks hebben of moet u een ander anticonceptiemiddel gebruiken en moet uw contact opnemen met uw arts. Omdat [merknaam] meestal het bloedverlies bij menstruatie vermindert, kan meer bloedverlies bij menstruatie wijzen op een uitstoting.

Het wordt aanbevolen om met uw vinger te controleren of de draadjes aanwezig zijn, bijvoorbeeld tijdens het douchen. Zie ook rubriek 3 "Hoe gebruikt u [merknaam] - Hoe weet ik of [merknaam] op zijn plaats zit?". Als u tekenen heeft die er op wijzen dat [merknaam] uit uw baarmoeder is gekomen of als u de draadjes niet kunt voelen, moet u geslachtsgemeenschap vermijden of een ander anticonceptiemiddel gebruiken (zoals condooms), en moet u contact opnemen met uw arts/verloskundigezorgverlener.

Zwangerschap

[....]

Als u tijdens het gebruik van [merknaam] zwanger raakt, moet u onmiddellijk naar uw zorgverlener gaan om [merknaam] zo snel mogelijk te laten verwijderen. Als u [merknaam] Het verwijderen kan een miskraam veroorzaken. Maar als [merknaam] blijft zitten tijdens de zwangerschap, is niet alleen het risico op een miskraam groter, maar ook de infectie of het risico dat uw bevalling te vroeg begint, zal toenemen. Als [merknaam] niet verwijderd kan worden, overleg dan met uw zorgverlener over de voordelen en risico's van voortzetting van de zwangerschap. Als de zwangerschap wordt voortgezet, wordt u tijdens uw zwangerschap nauwlettend in de gaten gehouden. U moet meteen contact opnemen met uw arts als u last krijgt van buikkrampen, pijn in uw buik of koorts.

[Merknaam] bevat een hormoon dat levonorgestrel heet. Er zijn enkele meldingen geweest van effecten op de geslachtsorganen van vrouwelijke baby's die in de baarmoeder waren blootgesteld aan IUS'en met levonorgestrel.

Het hormoon in [merknaam] wordt in de baarmoeder vrijgegeven. Dit betekent dat de foetus plaatselijk aan een relatief hoge concentratie hormoon wordt blootgesteld, hoewel de hoeveelheid hormoon die via het bloed en de placenta binnenkomt, gering is. Er moet rekening worden gehouden met het effect van een dergelijke hoeveelheid hormoon op de foetus, maar tot op heden zijn er geen aanwijzingen voor geboortefwijkingen als gevolg van het gebruik van [merknaam] in gevallen waarin de zwangerschap tot het einde is voortgezet met [merknaam] in de baarmoeder.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	januari 2022, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	14 maart 2022
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	12 mei 2022