

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for levonorgestrel (alle indikasjoner unntatt nødprevensjon) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige data fra litteraturen, om risikoen for maskulinisering av jentefostre når det intrauterine innlegget som inneholder levonorgestrel forblir på plass under en graviditet, og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom intrauterine innlegg som inneholder levonorgestrel, og maskulinisering av jentefostre når intrauterine innlegg forblir på plass under en graviditet, i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for intrauterine innlegg som inneholder levonorgestrel, bør endres tilsvarende.

I lys av tilgjengelige data fra en sikkerhetsstudie etter godkjenning av risikoen for utstøting av intrauterine innlegg med levonorgestrel hos kvinner med kraftig menstruasjonsblødning og med høyere enn normal kroppsmasseindeks (BMI), anser PRAC at en årsakssammenheng mellom intrauterine innlegg som inneholder levonorgestrel, og en høyere utstøtingsfrekvens hos kvinner med en historie med kraftige menstruasjonsblødninger og høyere enn normal kroppsmasseindeks (BMI), i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for intrauterine innlegg som inneholder levonorgestrel, bør endres tilsvarende.

Produktinformasjonen for intrauterine innlegg som inneholder levonorgestrel, skal endres i full overensstemmelse med de allerede ferdigstilte prosedyrene SE/H/xxxx/WS/406 og SE/H/xxxx/WS/450.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for levonorgestrel (alle indikasjoner unntatt nødprevensjon) mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder levonorgestrel (alle indikasjoner unntatt nødprevensjon), er uforandret under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder levonorgestrel (alle indikasjoner unntatt nødprevensjon) er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

Den eksisterende advarselen bør endres som følger:

Utsøtning

I kliniske studier med [merkenavn] for indikasjonen antikonsepsjon var insidensen av utsøtning lav (< 4 % av innføringer) og i samme område som rapportert for andre intrauterine innlegg.

Symptomer på delvis eller fullstendig utsøtning av ~~intrauterint innlegg~~ **[merkenavn]** kan være blødninger eller smerter. Et innlegg kan imidlertid støtes ut av livmorhulen uten at kvinnen merker dette, og føre til manglende preventiv beskyttelse. ~~Delvis utsøtning kan redusere innleggets effekt.~~ **Ettersom [merkenavn] reduserer blødningsmengden under menstruasjon, kan økt blødningsmengde være tegn på utsøtning.**

Faren for utsøtning er større hos

- **kvinner med tidligere kraftige menstruasjonsblødninger (inkludert kvinner som bruker [merkenavn] til behandling av kraftig menstruasjonsblødning)**
- **kvinner med en større kroppsmasseindeks enn normalt på tidspunktet for innføring; denne risikoen øker gradvis med økende kroppsmasseindeks**

Kvinner bør instrueres om mulige tegn på utsøtning og hvordan hun skal kontrollere trådene til [merkenavn], og rådes til å kontakte helsepersonell dersom hun ikke finner trådene. Et barriereprevensjonsmiddel (for eksempel kondom) bør brukes til plasseringen av [merkenavn] er bekreftet.

Delvis utsøtning kan redusere effekten av [merkenavn].

Et delvis utsøtt [merkenavn] Innlegg som ikke er i riktig stilling skal tas ut, og et nytt innlegg kan settes inn samtidig som det andre tas ut, dersom graviditet har blitt utelukket.

Kvinnen bør instrueres i hvordan hun skal kontrollere trådene til innlegget.

- Pkt. 4.6

Den eksisterende advarselen bør endres som følger:

Bruk av [merkenavn] er kontraindisert under pågående eller mistenkt graviditet, se pkt. 4.3

Kontraindikasjoner. Hvis kvinnen blir gravid ved bruk av [merkenavn], bør innlegget tas ut **så snart som mulig**, ettersom intrauterine antikonsepsjonsmidler som blir sittende in situ øker risikoen for spontanabort eller prematur fødsel. Fjerning av innlegget eller sondering av livmoren kan **også** resultere i spontanabort. Ektopisk graviditet skal utelukkes.

Dersom det intrauterine innlegget ikke kan fjernes forsiktig, bør det vurderes om svangerskapet skal avbrytes. Dersom kvinnen ønsker å fortsette graviditeten og innlegget ikke kan tas ut, bør hun informeres om risikoene og eventuelle konsekvenser for barnet i tilfelle prematur fødsel. En slik graviditet må følges nøye opp. Kvinnen må få beskjed om å rapportere alle symptomer på komplikasjoner i graviditeten, f.eks. smerter i abdomen med feber.

På grunn av den intrauterine administreringen og den lokale eksponeringen for hormonet, bør en mulig viriliserende effekt på fosteret tas i betraktning. Klinisk erfaring vedrørende utfall av graviditeter der [merkenavn] er på plass, er begrenset på grunn av høy kontraseptiv effekt. Kvinnen bør informeres om at ingen tegn på fosterskader som anses å skyldes [merkenavn] hittil er registrert i de tilfeller graviditeten er fullført med [merkenavn] på plass. I tillegg kan ikke økt risiko for viriliserende effekter hos et jentefoster på grunn av intrauterin eksponering for levonorgestrel utelukkes. Det har vært isolerte tilfeller av maskulinisering av ytre kjønnsorganer hos jentefostere etter lokal eksponering for levonorgestrel under graviditet med intrauterint innlegg med levonorgestrel på plass.

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2

Utstøting

Muskelsammentrekningene i livmoren under menstruasjon kan noen ganger forskyve eller støte ut livmorinnlegget. Det er mer sannsynlig at dette forekommer hvis du er overvektig når du får satt inn et livmorinnlegg, eller har hatt kraftige menstruasjonsblødninger tidligere. Hvis livmorinnlegget er feilplassert, kan det hende at det ikke fungerer som forventet, og derfor øker risikoen for graviditet. Hvis livmorinnlegget blir utstøtt, er du ikke lenger beskyttet mot graviditet.

Mulige symptomer på utstøting er smerte og unormale blødninger, men [merkenavn] kan også støtes ut uten at du merker det. Hvis livmorinnlegget forskyves, kan det redusere effekten. Dersom livmorinnlegget støtes ut er du ikke lenger beskyttet mot graviditet. Det anbefales at du leter etter trådene med en finger, for eksempel når du dusjer. Hvis det er tegn som tyder på utstøtning eller du ikke kan føle trådene, må du unngå samleie eller bruke annet prevensjonsmiddel og rådføre deg med lege. Siden [merkenavn] reduserer menstruasjonsblødningen, kan økt menstruasjonsblødning tyde på utstøting.

Det anbefales at du leter etter trådene med en finger, for eksempel når du dusjer. Se også avsnitt 3 “Hvordan du bruker [merkenavn] – Hvordan vet jeg at [merkenavn] er på plass? “. Hvis det er tegn som tyder på utstøting eller du ikke kan føle trådene, må du unngå samleie eller må du bruke annet prevensjonsmiddel (som for eksempel kondomer) og snakke med lege helsepersonell.

Graviditet:

[...]

Hvis du blir gravid med [merkenavn] på plass, bør du umiddelbart kontakte helsepersonell for å ta ut [merkenavn] så snart som mulig. Hvis [merkenavn] forblir Uttakingen kan føre til spontanabort. Men dersom [merkenavn] forblir på plass under graviditeten, øker er ikke bare risikoen for spontanabort høyere, men også ,infeksjon eller risikoen for for tidlig fødsel. Hvis [merkenavn] ikke kan tas ut, må du snakke med helsepersonell om fordelene og risikoen ved å fortsette graviditeten. Hvis graviditeten fortsettes, vil du bli nøye overvåket under hele graviditeten, og du bør kontakte legen din umiddelbart dersom du opplever magekramper, magesmerter eller feber.

[Merkenavn] inneholder et hormon, levonorgestrel, og det har vært isolerte rapporter om effekter på kjønnsorganene til jentefostre dersom de ble eksponert for livmorinnlegg med levonorgestrel mens de var i livmoren.

Hormonet i [merkenavn] frigjøres i livmoren. Dette betyr at fosteret lokalt utsettes for relativt høye hormorkonsentrasjoner, men mengden hormon som overføres gjennom blod og morkake er liten. Effekten av denne mengden hormoner bør tas i betraktning. Det er imidlertid foreløpig ikke registrert noen misdannelser på barn i tilfeller der graviditeten har fortsatt til termin med [merkenavn] på plass.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Januar 2022 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	14/03/2022
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	12/05/2022