

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących lewonorgestrelu (wszystkie wskazania z wyjątkiem antykoncepcji postkoitalnej), wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych z piśmiennictwa, dotyczących ryzyka maskulinizacji płodu żeńskiego, gdy wkładka wewnątrzmaciczna uwalniająca lewonorgestrel pozostaje w jamie macicy w czasie ciąży oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między wkładkami wewnątrzmacicznymi uwalniającymi lewonorgestrel a maskulinizacją płodu żeńskiego, gdy wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel pozostają w jamie macicy czasie ciąży, jest co najmniej prawdopodobny. Komitet PRAC uznał, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych wkładek wewnątrzmacicznych uwalniających lewonorgestrel.

Ponadto w świetle dostępnych danych pochodzących z badania bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonego po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dotyczącego ryzyka wypadnięcia wkładki wewnątrzmacicznej uwalniającej lewonorgestrel u kobiet z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi i z większym niż prawidłowy wskaźnikiem masy ciała (BMI), komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między stosowaniem wkładek wewnątrzmacicznych uwalniających lewonorgestrel a większym wskaźnikiem wypadania u kobiet z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi w wywiadzie i z większym niż prawidłowy wskaźnikiem masy ciała (BMI) jest co najmniej prawdopodobny. Komitet PRAC uznał, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych wkładek wewnątrzmacicznych uwalniających lewonorgestrel.

Druki informacyjne produktów w postaci wkładek wewnątrzmacicznych uwalniających lewonorgestrel mają zostać zmienione w pełnej zgodności z już sfinalizowanymi procedurami SE/H/xxxx/WS/406 i SE/H/xxxx/WS/450.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących lewonorgestrelu (wszystkie wskazania z wyjątkiem antykoncepcji postkoitalnej) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) lewonorgestrel (wszystkie wskazania z wyjątkiem antykoncepcji postkoitalnej) pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające lewonorgestrel (wszystkie wskazania z wyjątkiem antykoncepcji postkoitalnej) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

• Punkt 4.4

Obecne ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

Samoistne wypadnięcie systemu

W badaniach klinicznych systemów terapeutycznych domacicznych [nazwa własna] we wskazaniu do stosowania w antykoncepcji, częstość wypadania systemu była niewielka (<4% założonych systemów) i występowała w takim samym stopniu jak notowany dla innych wkładek wewnątrzmacicznych i systemów terapeutycznych domacicznych. Objawami częściowego lub całkowitego wypadnięcia ~~wkładki wewnątrzmacicznej~~ systemu [nazwa własna] mogą być krwawienie lub ból. Do wypadnięcia systemu z jamy macicy może również dojść bez wiedzy pacjentki, prowadząc do utraty właściwości antykoncepcyjnych. ~~Z chwilą przemieszczenia się systemu [nazwa produktu] zmniejsza się skuteczność jego działania.~~ Ponieważ system [nazwa własna] zmniejsza obfitość krwawień miesięczkowych, nasilenie tych krwawień może być objawem wypadnięcia lub przemieszczenia się systemu.

Ryzyko wypadnięcia jest zwiększone

- **u kobiet z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi w wywiadzie (w tym kobiet, które stosują system [nazwa własna] w leczeniu obfitych krwawień miesięczkowych)**
- **u kobiet z większym niż prawidłowy BMI (ang. Body Mass Index - wskaźnik masy ciała) w momencie zakładania systemu; ryzyko to zwiększa się stopniowo wraz ze zwiększaniem BMI.**

Należy poinformować pacjentkę o możliwych objawach wypadnięcia oraz o sposobie sprawdzenia nici systemu [nazwa własna] oraz doradzić, aby skontaktowała się z lekarzem, jeśli nitki nie są wyczuwalne. Należy stosować mechaniczne środki antykoncepcyjne (takie jak prezerwatywa) do czasu potwierdzenia lokalizacji systemu [nazwa własna].

Częściowe wypadnięcie może zmniejszyć skuteczność działania systemu [nazwa własna].

W razie ~~przemieszczenia się częściowego wypadnięcia~~ systemu [nazwa własna], należy go usunąć. Nowy system można założyć **od razu po usunięciu poprzedniego, pod warunkiem upewnienia się, że pacjentka nie jest w ciąży.**

~~Pacjentka powinna zostać poinformowana, w jaki sposób należy kontrolować obecność nitek systemu [nazwa produktu].~~

• Punkt 4.6

Obecne ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

Stosowanie systemu [nazwa własna] jest przeciwwskazane w czasie ciąży lub jeśli podejrzewa się ciążę (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania). Pacjentce, która zaszła w ciążę pomimo założonego systemu [nazwa własna], **należy usunąć system tak szybko, jak to możliwe, zdecydowanie zaleca się usunięcie systemu w odpowiednim czasie** ponieważ systemy antykoncepcyjne pozostawione w jamie macicy mogą zwiększać ryzyko poronienia czy porodu przedwczesnego. Usuwanie systemu [nazwa własna] lub badanie jamy macicy może **również** doprowadzić do samoistnego poronienia. Należy wykluczyć ciążę pozamaciczną.

Jeśli systemu nie można delikatnie usunąć z jamy macicy, należy rozważyć możliwość przerwania ciąży. Pacjentkę, która zdecyduje się na utrzymanie ciąży, mimo iż nie ma możliwości usunięcia systemu, należy poinformować o ryzyku dla dziecka i konsekwencjach porodu przedwczesnego. Przebieg takiej ciąży należy szczególnie uważnie kontrolować. Pacjentkę należy poinformować, że wszelkie objawy świadczące o powikłaniach przebiegu ciąży, np. ściskający ból brzucha z jednoczesną gorączką, należy natychmiast zgłosić lekarzowi.

Ze względu na wewnątrzmaciczne umiejscowienie systemu oraz miejscowe działanie hormonu należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia efektów wirylizacji u płodu. Ze względu na wysoką skuteczność antykoncepcyjną niewiele jest danych klinicznych o przypadkach ciąży w czasie stosowania systemu Mirena. Należy poinformować pacjentkę, że dotychczas nie stwierdzono występowania wad wrodzonych, jeżeli ciąża rozwijała się przy założonym systemie. Ponadto nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wirylizacji płodów żeńskich z powodu wewnątrzmacicznego narażenia na działanie lewonorgestrelu. Odnotowano pojedyncze przypadki maskulinizacji zewnętrznych narządów płciowych płodów żeńskich w następstwie miejscowego narażenia na lewonorgestrel podczas ciąży z założonym systemem terapeutycznym domacicznym uwalniającym lewonorgestrel.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2

Samoistne wypadnięcie

Skurcze mięśni macicy podczas krwawienia miesięczkowego czasami mogą spowodować przemieszczenie się systemu lub jego wypadnięcie. **Jest to bardziej prawdopodobne, jeśli kobieta ma nadwagę w momencie zakładania systemu lub jeśli w przeszłości miała obfite krwawienia miesięczne. Jeśli system jest nie na swoim miejscu, może nie działać zgodnie z przeznaczeniem i w związku z tym zwiększa się ryzyko zajścia w ciążę. Wypadnięcie systemu powoduje utratę ochrony przed zajściem w ciążę.**

Możliwe objawy **wypadnięcia**, to krwawienie z dróg rodnych lub ból w podbrzuszu, **ale [nazwa własna] może również wypaść niezauważenie. Przemieszczenie się systemu Mirena może zmniejszać skuteczność jego działania. Wypadnięcie systemu Mirena prowadzi do utraty jego właściwości antykoncepcyjnych. Zaleca się sprawdzanie palcami (np. w czasie kąpieli), czy nitki znajdują się we właściwym miejscu. Jeżeli wystąpią objawy wskazujące na wydalenie systemu lub nitki w okolicy ujścia szyjki macicy nie są wyczuwalne, należy unikać stosunków płciowych lub doraźnie zastosować inne metody antykoncepcyjne i skontaktować się z lekarzem.** Ponieważ system **[nazwa własna]** zmniejsza obfitość krwawień miesięczkowych, nasilenie tych krwawień może być objawem wypadnięcia lub przemieszczenia się systemu.

Zaleca się sprawdzanie palcami (np. podczas kąpieli), czy nitki znajdują się we właściwym miejscu. Patrz także punkt 3 „Jak stosować lek [nazwa własna] - Samodzielne sprawdzanie obecności we właściwym miejscu systemu [nazwa własna]”. Jeżeli wystąpią objawy wskazujące na wypadnięcie systemu lub nie można wyczuć nitek w okolicy ujścia szyjki macicy, należy unikać stosunków płciowych zastosować inne metody antykoncepcji (takie jak prezerwatywy) i skonsultować się z lekarzem.

Ciąża:

[...]

Jeśli w czasie stosowania systemu [nazwa własna] kobieta zajdzie w ciążę, należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem** w celu usunięcia systemu [nazwa własna]. ~~tak szybko jak to możliwe~~ **Usunięcie może spowodować poronienie. Jednak pozostawienie założonego systemu [nazwa własna] w czasie ciąży może zwiększać nie tylko ryzyko** poronienia, lecz także porodu przedwczesnego. **Jeśli systemu [nazwa własna] nie można usunąć, należy porozmawiać z lekarzem o korzyściach i zagrożeniach związanych z kontynuowaniem ciąży. Jeśli ciąża jest utrzymana, należy ją prowadzić pod szczególną kontrolą lekarza oraz natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią takie objawy, jak skurcze brzucha, ból brzucha lub gorączka.**

[Nazwa własna] zawiera hormon o nazwie lewonorgestrel i znane są pojedyncze doniesienia o wpływie na narządy płciowe dziewczynek narażonych na działanie lewonorgestrelu uwalnianego z wkładki wewnątrzmacicznej pozostającej w jamie macicy.

~~Ze względu na to, iż hormon systemu [Nazwa produktu] jest uwalniany do jamy macicy, płód jest lokalnie narażony na stosunkowo wysokie stężenie hormonu, chociaż ilość hormonu przechodząca przez łożysko i dostarczana z krwią jest niewielka. Należy wziąć pod uwagę możliwość oddziaływania hormonu uwalnianego z systemu [Nazwa produktu] na płód, ale jak dotychczas nie stwierdzono występowania wad wrodzonych, jeżeli ciąża rozwijała się przy założonym systemie [Nazwa produktu].~~

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w styczniu 2022 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	14. marca 2022 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	12. maja 2022 r.