

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de
introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para levonorgestrel (todas as indicações excepto contraceção de emergência), as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis da literatura, sobre o risco da masculinização de fetos do sexo feminino quando o dispositivo intrauterino de levonorgestrel permanece durante a gravidez e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre os dispositivos intrauterinos contendo levonorgestrel e a masculinização de fetos do sexo feminino quando os dispositivos intrauterinos de levonorgestrel permanecem durante a gravidez é pelo menos uma possibilidade razoável. O PRAC conclui que a informação do medicamento para os medicamentos contendo dispositivos intrauterinos de levonorgestrel deve ser alterada em conformidade.

Além disso, tendo em conta os dados disponíveis de um estudo de segurança pós-autorização sobre o risco de expulsão de dispositivos intrauterinos de levonorgestrel em mulheres com hemorragia uterina abundante e com um Índice de Massa Corporal (IMC) maior que o normal, o PRAC considera que uma relação causal entre dispositivos intrauterinos contendo levonorgestrel e uma taxa de expulsão maior em mulheres com história de hemorragia uterina abundante e Índice de Massa Corporal (IMC) maior que o normal é pelo menos uma possibilidade razoável. O PRAC conclui que a informação do medicamento para os medicamentos contendo dispositivos intrauterinos de levonorgestrel deve ser alterada em conformidade.

A informação do medicamento para os medicamentos contendo dispositivos intrauterinos de levonorgestrel deve ser alterada em total conformidade com os procedimentos já finalizados SE/H/xxxx/WS/406 and SE/H/xxxx/WS/450.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a levonorgestrel (todas as indicações excepto contraceção de emergência), o CMDh considera que o perfil benefício-risco dos medicamentos que contêm levonorgestrel (todas as indicações excepto contraceção de emergência) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm levonorgestrel (todas as indicações excepto contraceção de emergência) estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

A advertência existente deve ser alterada como se segue:

Expulsão

Em ensaios clínicos com [nome de marca] na indicação contraceção, a incidência de expulsão foi baixa (<4% de inserções) e no mesmo intervalo que foi notificado com outros DIU e DLIU. Os sintomas de expulsão parcial ou completa ~~de qualquer DIU~~ **[nome de marca]** podem incluir hemorragia ou dor. Contudo, o dispositivo pode ser expulso da cavidade uterina sem que a mulher se aperceba, levando a perda de proteção contraceptiva. ~~A expulsão parcial pode diminuir a eficácia de [nome de marca].~~ Como [nome de marca] diminui o fluxo menstrual, um aumento deste pode ser indicativo de uma expulsão.

O risco de expulsão está aumentado em:

- **mulheres com história de hemorragia uterina abundante (incluindo mulheres que utilizem [nome de marca] para o tratamento de hemorragia uterina abundante)**
- **mulheres com Índice de Massa Corporal (IMC) maior que o normal no momento da inserção; este risco aumenta gradualmente com o aumento do IMC.**

A mulher deve ser informada sobre os possíveis sinais de expulsão e como verificar os fios de [nome de marca] e aconselhada a contactar um profissional de saúde se não conseguir sentir os fios. Um contraceptivo de barreira (tal como um preservativo) deve ser usado até a localização de [nome de marca] ter sido confirmada.

A expulsão parcial pode diminuir a eficácia de [nome de marca].

~~No caso do dispositivo~~ **Um** [nome de marca] ~~estar deslocado~~ **parcialmente expulso** deve ser removido. Um novo dispositivo pode ser inserido ~~nesses~~ **no** momento **de remoção, desde que tenha sido excluída a possibilidade de gravidez.**

~~A mulher deve ser aconselhada como verificar os fios de Mirena.~~

- Secção 4.6

A advertência existente deve ser alterada como se segue:

A utilização de [nome de marca] é contraindicada se existir ou se se suspeitar de gravidez, ver secção 4.3 Contraindicações. Se a mulher ficar grávida durante a utilização de [nome de marca], ~~recomenda-se a remoção do dispositivo~~ **o dispositivo deve ser removido assim que possível**, uma vez que qualquer dispositivo contraceptivo intrauterino in situ pode aumentar o risco de aborto e de parto prematuro. A remoção de [nome de marca] ou o exame uterino podem **também** provocar aborto espontâneo. Deve-se verificar se não existe gravidez ectópica.

~~Se não for possível remover delicadamente o contraceptivo intrauterino, pode considerar-se a interrupção da gravidez.~~ Se a mulher desejar continuar a gravidez e o dispositivo não puder ser removido, deve ser informada sobre os riscos e possíveis consequências do nascimento prematuro da criança. Além disso, este tipo de gravidez deve ser estreitamente monitorizada. A mulher deve ser aconselhada a relatar todos os sintomas que indiquem complicações da gravidez, tais como hipersensibilidade abdominal acompanhada de febre.

Devido à administração intrauterina e à exposição local à hormona, a possível ocorrência de efeitos virilizantes no feto deverá ser tida em consideração. Devido à elevada eficácia contraceptiva, a experiência clínica sobre o resultado da gravidez com a utilização de Mirena é limitada, embora a mulher deva ser informada que, até à data, não são conhecidas malformações nos recém-nascidos associadas à utilização de Mirena, nos casos em que a gravidez chegou ao termo com Mirena inserido. Adicionalmente, não se pode excluir o risco aumentado de efeitos virilizantes em fetos do sexo feminino devido à exposição intrauterina ao levonorgestrel. Ocorreram casos isolados de masculinização de genitais externos de fetos do sexo feminino após exposição local ao levonorgestrel durante a gravidez com um DLIU-LNG colocado.

Folheto Informativo

Secção 2

Expulsão

As contrações musculares do útero durante a menstruação podem por vezes deslocar o DLIU ou expulsá-lo. Isto é mais provável de ocorrer se tiver excesso de peso no momento de inserção do DLIU ou tiver um histórico de períodos com hemorragia abundante. Se o DLIU estiver deslocado, pode não funcionar como pretendido e por isso, o risco de gravidez está aumentado. Se o DLIU for expulso, já não está protegida da gravidez.

Os sintomas possíveis de uma expulsão são dor e hemorragia anormal mas [nome de marca] também pode ser expulso sem que se aperceba. Se houver deslocação do DLIU, a eficácia pode ficar reduzida. Se o DLIU for expulso já não está protegida da gravidez. Recomenda-se verificar com um dedo se sente os fios do dispositivo, por exemplo enquanto faz a sua higiene. Se tem sinais indicativos de uma expulsão ou se não sente os fios, deve evitar uma relação sexual ou utilizar outro método contraceptivo e deve consultar o seu médico. Como [nome de marca] diminui o fluxo menstrual, o aumento do fluxo pode ser indicativo de uma expulsão.

Recomenda-se verificar com um dedo se sente os fios do dispositivo, por exemplo enquanto faz a sua higiene. Ver também secção 3 “Como utilizar [nome de marca] - Como posso saber se [nome de marca] está aplicado corretamente?”. Se tem sinais indicativos de uma expulsão ou se não sente os fios, deve utilizar outro método contraceptivo (tal como preservativos) e deve consultar o seu profissional de saúde.

Gravidez

[...]

Se engravidar com [nome de marca] colocado, deve consultar o seu profissional de saúde imediatamente para que [nome de marca] seja removido este deve ser removido rapidamente. A remoção pode causar um aborto espontâneo. No entanto, se mantiver o dispositivo [nome de marca] colocado durante a gravidez, não só vai aumentar o risco de ter um aborto espontâneo é maior, infeção ou mas também o risco de ter parto prematuro. Se [nome de marca] não puder ser removido, fale com o seu profissional de saúde sobre os benefícios e riscos de continuar a gravidez. Se a gravidez for continuada, você será monitorizada de perto durante a sua gravidez e deve contactar imediatamente o seu médico se ocorrer câibras no estomago, dor no seu estomago ou febre.

[nome de marca] contém uma hormona, denominada levonorgestrel, e houve relatos isolados de efeitos nos genitais de bebés do sexo feminino se expostos a dispositivos intrauterino de levonorgestrel enquanto estavam no útero.

~~A hormona de [nome de marca] é libertada no útero. Isto significa que o feto está exposto a uma concentração local relativamente alta de hormona, embora a quantidade de hormona recebida através do sangue e da placenta seja baixa. O efeito de tal quantidade de hormona sobre o feto deverá ser tido em consideração, mas, até à data, não há evidência de efeitos negativos sobre o recém-nascido, associado à utilização de [nome de marca], nos casos em que a gravidez continuou até ao fim com [nome de marca] colocado.~~

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de janeiro/2022
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	14/03/2022
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	12/05/2022