

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre levonorgestrel (všetky indikácie okrem núdzovej antikoncepcie) sú vedecké závery nasledovné:

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry o riziku maskulinizácie plodu ženského pohlavia, keď vnútromaternicové teliesko s levonorgestrelom ostane počas gravidity, a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, výbor PRAC zvažuje príčinnú súvislosť medzi vnútromaternicovými telieskami obsahujúcimi levonorgestrel a maskulinizáciou plodu ženského pohlavia, keď vnútromaternicové telieska s obsahom levonorgestrelu ostávajú počas tehotenstva, je prinajmenšom rozumnou možnosťou. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch pre vnútromaternicové telieska s obsahom levonorgestrelu by sa mali zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Okrem toho, vzhľadom na dostupné údaje z postregistračnej bezpečnostnej štúdie o riziku vypudenia vnútromaternicového telieska s obsahom levonorgestrelu u žien so silným menštruačným krvácaním a s indexom telesnej hmotnosti (BMI) vyšším ako normálny, výbor PRAC zvažuje príčinnú súvislosť medzi vnútromaternicovými telieskami obsahujúcimi levonorgestrel a vyššou mierou vypudenia u žien so silným menštruačným krvácaním v anamnéze a indexom telesnej hmotnosti (BMI) vyšším ako normálny, je prinajmenšom rozumnou možnosťou. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch pre vnútromaternicové telieska s obsahom levonorgestrelu by sa mali zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Informácie o liekoch pre vnútromaternicové telieska s obsahom levonorgestrelu sa majú upraviť v úplnom súlade s už ukončenými procedúrami SE/H /xxxx/WS/406 a SE/H/xxxx/WS/450.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre levonorgestrel (všetky indikácie okrem núdzovej antikoncepcie) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) levonorgestrel je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce levonorgestrel, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Existujúce varovanie by sa malo upraviť nasledovne:

Vypudenie inzertu

V klinických skúšaníach s Mirenou pri indikácii antikoncepcia bola incidencia vypudení nízka (<4% zavedení) a v rovnakom rozmedzí ako bola hlásená pre iné intrauterinné telieska a intrauterinné systémy. Symptómy čiastočného alebo úplného vypudení ~~intrauterinného telieska~~ **Mireny** môžu zahŕňať krvácanie alebo bolesť. Inzert však môže byť z maternicovej dutiny vypudený bez toho, že by si to žena všimla, čo vedie k strate antikoncepcnej ochrany. **Čiastočné vypudenie môže znížiť účinnosť Mireny.** Keďže Mirena znižuje intenzitu menštruačného krvácania, môže zvýšenie menštruačného krvácania nasvedčovať vypudeniu.

Riziko vypudení sa zvyšuje

- **u žien s anamnézou silného menštruačného krvácania (vrátane žien, ktoré používajú Mirenu na liečbu silného menštruačného krvácania)**
- **u žien s vyšším než normálnym BMI v čase zavedenia; toto riziko sa zvyšuje postupne so zvyšujúcim sa BMI**

Žena by mala byť poučená o prípadných prejavoch vypudení a ako má kontrolovať vlákna Mireny a poradiť jej, aby kontaktovala svojho lekára, ak nenahmatá vlákna. Bariérová antikoncepcia (napríklad kondómy) sa má používať, kým nebude potvrdené umiestnenie Mireny.

Čiastočné vypudenie môže znížiť účinnosť Mireny.

Posunutá **Čiastočne vypudená** Mirena sa musí vybrať. V čase odstránenia sa môže nahradiť novým inzertom, **ak bolo vylúčené tehotenstvo.**

Ženy majú byť poučené, ako kontrolovať vlákna Mireny.

- Časť 4.6

Existujúce varovanie by sa malo upraviť nasledovne:

Použitie Mireny počas gravidity alebo podozrenia na ňu je kontraindikované (pozri časť 4.3). Ak žena otehotnie počas používania Mireny, **inzert by sa mal čo najskôr odstrániť, odporúča sa odstránenie inzertu,** pretože akákoľvek intrauterinná antikoncepcia ponechaná in situ môže zvýšiť riziko potratu a predčasného pôrodu. Odstránenie Mireny alebo sondáž maternice môže mať **tiež** za následok spontánny potrat. Má sa vylúčiť mimomaternicová gravidita.

Ak sa intrauterinná antikoncepcia nedá šetrne odstrániť, má sa zvážiť ukončenie tehotenstva. Ak si žena želá pokračovanie gravidity a inzert nemožno odstrániť, má byť informovaná o rizikách a možných dôsledkoch predčasného pôrodu pre dieťa. Priebeh takejto gravidity sa má dôkladne sledovať. Ženu je potrebné poučiť, aby hlásila všetky prejavy, ktoré by mohli znamenať komplikácie gravidity, napr. kŕčovitá bolesť brucha s horúčkou.

Vzhľadom na vnútromaternicové podanie a lokálne pôsobenie hormónu sa musí zohľadniť možný výskyt virilizačných účinkov na plod. Klinické skúsenosti s výsledkami gravidít pri Mirene sú obmedzené z dôvodu jej vysokej antikoncepcnej účinnosti, ale žena má byť informovaná, že doteraz nie je dôkaz o vrodených chybách spôsobených používaním Mireny

v prípadoch, keď gravidita pokračovala za prítomnosti Mireny v maternici. Okrem toho nemožno vylúčiť zvýšené riziko virilizačných účinkov na plod ženy v dôsledku intrauterinnej expozície levonorgestrelu. Vyskytli sa ojedinelé prípady maskulinizácie vonkajších genitálií plodu ženského pohlavia po lokálnej expozícii levonorgestrelu počas tehotenstva so zavedeným intrauterinným inzertom s levonorgestrelom.

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2

Vypudenie

Svalové sťahy maternice počas menštruácie môžu niekedy vytlačiť vnútromaternicový systém z miesta alebo ho vypuďiť. Toto sa vyskytne s vyššou pravdepodobnosťou, ak máte v čase zavedenia inzertu nadváhu alebo silné menštruačné krvácanie v anamnéze. Ak vnútromaternicový systém nie je na svojom mieste, nemusí fungovať tak, ako by mal, čo zvyšuje riziko otehotnenia. Ak dôjde k vypudeniu vnútromaternicového systému, už nie ste viac chránená pred otehotnením.

Možnými príznakmi vypudenia sú bolesť a abnormálne krvácanie, ale Mirena môže byť vypudená aj bez toho, aby ste to postrehli. Ak je vnútromaternicový systém posunutý, účinnosť môže byť znížená. Ak je vnútromaternicový systém vypudený, nie ste už viac chránená pred otehotnením. Preto sa odporúča napr. pri sprchovaní prstom skontrolovať vlákna. Ak máte prejavy naznačujúce vypudenie alebo nemôžete nahmatat vlákna, máte sa vyhnúť pohlavnému styku alebo použiť inú antikoncepciu a poradiť sa so svojím lekárom. Keďže Mirena znižuje menštruačné krvácanie, môže byť jeho zvýšenie príznakom vypudenia inzertu.

Preto sa odporúča prstom skontrolovať vlákna napr. pri sprchovaní. Pozri tiež časť 3 „Ako používať Mirenu - Ako budem vedieť, či je Mirena na svojom mieste?“. Ak máte prejavy naznačujúce vypudenie alebo nemôžete nahmatat vlákna, mali by ste sa vyhnúť pohlavnému styku alebo použiť inú antikoncepciu (ako sú prezervatívy) a poradiť sa so svojím lekárom.

Tehotenstvo

[...]

Ak otehotníte so zavedenou Mirenou, mali by ste okamžite vyhľadať svojho lekára, aby vám Mirenu čo najskôr odstránil. Ak ponecháte Mirenu Odstránenie môže spôsobiť potrat. Ak však ponecháte počas tehotenstva Mirenu zavedenú, zvyšuje sa nielen riziko spontánneho potratu, ale aj riziko infekcie alebo predčasného pôrodu bude zvýšené. Ak sa Mirena nedá odstrániť, poraďte sa so svojím lekárom o výhodách i rizikách pokračovania tehotenstva. Ak tehotenstvo pokračuje, budete počas tehotenstva pozorne sledovaná a ak pocítíte žalúdočné kŕče, bolesť žalúdka alebo horúčku, mali by ste ihneď kontaktovať svojho lekára.

Mirena obsahuje hormón nazývaný levonorgestrel a boli zaznamenané ojedinelé správy o účinkoch na genitálie bábätiak ženského pohlavia, ak boli v maternici vystavené účinku vnútromaternicových teliesok s obsahom levonorgestrelu.

Hormón obsiahnutý v Mirene sa uvoľňuje do maternice. Znamená to, že plod je vystavený relatívne vysokej miestnej koncentrácii hormónu, hoci množstvo hormónu prijímaného krvou a placentou je malé. Účinok takéhoto množstva hormónu na plod sa má zohľadniť, no dosiaľ nie

~~sú žiadne dôkazy o vrodených chybách spôsobených používaním Mireny v prípadoch, keď
tehotenstvo pokračovalo so zavedenou Mirenou.~~

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh 01/2022
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	14/03/2022
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	12/05/2022