

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za levonorgestrel (vse indikacije razen nujne kontracepcije) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke iz literature o tveganju za maskulinizacijo ploda ženskega spola zaradi uporabe intrauterinega dostavnega sistema z levonorgestrelom med nosečnostjo, in glede na verjeten mehanizem delovanja, PRAC meni, da je vzročna povezava med intrauterinim dostavnim sistemom z levonorgestrelom in maskulinizacijo ploda ženskega spola, če intrauterini dostavni sistem z levonorgestrelom ostane vstavljen tudi med nosečnostjo, vsaj možna. PRAC je zaključil, da je treba informacije o intrauterinih dostavnih sistemih, ki vsebujejo levonorgestrel, ustrezno spremeniti.

Poleg tega, glede na razpoložljive podatke iz študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet glede tveganja za iztis intrauterinega dostavnega sistema z levonorgestrelom, pri ženskah z močnimi menstrualnimi krvavitvami in indeksom telesne mase (ITM), večjim kot je normalno, PRAC meni, da je vzročna povezava med intrauterinimi dostavnimi sistemi z levonorgestrelom in večjo pogostnostjo iztisa pri ženskah z močnimi menstrualnimi krvavitvami v anamnezi in indeksom telesne mase (ITM), večjim kot je normalno, vsaj možna. PRAC je zaključil, da je treba informacije o intrauterinih dostavnih sistemih, ki vsebujejo levonorgestrel, ustrezno spremeniti.

Informacije o intrauterinih dostavnih sistemih, ki vsebujejo levonorgestrel, je treba spremeniti v celoti v skladu z že zaključenimi postopki SE/H/xxxx/WS/406 in SE/H/xxxx/WS/450.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za levonorgestrel (vse indikacije, razen nujne kontracepcije) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) levonorgestrel (vse indikacije, razen nujne kontracepcije) nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel (vse indikacije, razen nujne kontracepcije), ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Obstoječe opozorilo je treba dopolniti kot sledi:

Iztis

V kliničnih preskušanjih z zdravilom [izmišljeno ime zdravila] za indikacijo kontracepcija, je bila incidenca iztisa nizka (<4 % vstavitev) in v istem obsegu, kot so poročali za druge maternične vložke ali IUS. Simptoma delnega ali popolnega iztisa ~~kateraga koli IUD~~ **zdravila [izmišljeno ime zdravila]** sta lahko krvavitev ali bolečina. Vendar pa lahko pride do delnega ali popolnega iztisa sistema, ne da bi ženska to opazila, kar povzroči izgubo kontracepcijske zaščite. ~~Delni iztis lahko zmanjša učinkovitost zdravila [izmišljeno ime zdravila].~~ Ker zdravilo [izmišljeno ime zdravila] zmanjša obilnost menstrualne krvavitve, lahko močnejše krvavitve kažejo na iztis.

Tveganje za iztis je povečano pri

- **ženskah z močnimi menstrualnimi krvavitvami v anamnezi (tudi ženske, ki uporabljajo zdravilo [izmišljeno ime zdravila] za zdravljenje močnih menstrualnih krvavitev),**
- **ženskah, ki imajo v času vstavitve večji ITM kot je normalno; to tveganje se z naraščanjem ITM postopoma povečuje.**

Žensko je treba poučiti glede možnih znakov iztisa in kako naj preveri prisotnost izvlečnih niti zdravila [izmišljeno ime zdravila] ter ji svetovati, da se v primeru, ko ne more otipati izvlečnih niti, posvetuje z zdravnikom. Dokler položaj zdravila [izmišljeno ime zdravila] ni potrjen, je treba uporabljati pregradno kontracepcijsko metodo (npr. kondom).

Delni iztis lahko zmanjša učinkovitost zdravila [izmišljeno ime zdravila].

Premaknjeno Delno iztisnjeno zdravilo [izmišljeno ime zdravila] je treba odstraniti. Če je nosečnost izključena, se lahko v času odstranitve starega sistema, vstavi nov sistem.

~~**Žensko je treba poučiti, kako naj preverja prisotnost izvlečnih niti zdravila Mirena.**~~

- Poglavje 4.6

Obstoječe opozorilo je treba dopolniti kot sledi:

Vstavitev zdravila [izmišljeno ime zdravila] nosečnicam ali ženskam, ki so morda noseče, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije). Če ženska med uporabo zdravila [izmišljeno ime zdravila] zanosi, **je treba sistem odstraniti takoj, ko je mogoče, se priporoča pravočasna odstranitev sistema** saj lahko vsak intrauterini kontraceptiv *in situ* poveča tveganje za splav ali prezgodnji porod. Odstranitev zdravila [izmišljeno ime zdravila] ali sondiranje maternice lahko **prav tako** povzročita spontani splav. Potrebno je izključiti zunajmaternično nosečnost.

Če intrauterinega kontraceptiva ni mogoče nežno odstraniti, je treba razmisliti o prekinitvi nosečnosti. Če ženska želi donositi in sistema ni mogoče odstraniti, jo je treba seznaniti s tveganji in možnimi posledicami prezgodnjega poroda za otroka. Potek nosečnosti je treba v tem primeru skrbno spremljati. Ženski je treba svetovati, da zdravnika obvesti o vseh simptomih, ki bi lahko pomenili zaplete v nosečnosti, npr. krčevite bolečine v spodnjem delu trebuha hkrati z zvišano telesno temperaturo.

Zaradi intrauterine uporabe in lokalne izpostavljenosti hormonu je treba upoštevati možnost pojava virilizacije pri fetusu. Kliničnih izkušenj o poteku nosečnosti pri uporabi zdravila

Mirena je malo, saj sistem zagotavlja zelo učinkovito kontracepcijo. Ženski je treba povedati, da doslej ni na voljo nobenih podatkov o prirojenih okvarah, ki bi bile povezane z uporabo zdravila Mirena v primerih, ko so ženske donosile z vstavljenim zdravilom Mirena. Poleg navedenega, ni mogoče izključiti povečanega tveganja za virilizacijo ploda ženskega spola zaradi intrauterine izpostavljenosti levonorgestrelu. Po lokalni izpostavljenosti levonorgestrelu med nosečnostjo zaradi vstavljenega IUS z levonorgestrelom so poročali o posameznih primerih maskulinizacije zunanjih genitalij pri plodu ženskega spola.

Navodilo za uporabo

Poglavje 2

Iztis

Mišični krči maternice med menstruacijo lahko včasih premaknejo intrauterini dostavni sistem iz pravilnega položaja ali ga iztisnejo. Bolj verjetno bo prišlo do iztisa, če imate ob vstavitvi intrauterinega dostavnega sistema prekomerno telesno maso ali če imate v anamnezi močne menstruacije. Če intrauterini dostavni sistem ni v pravilnem položaju, bo njegova učinkovitost manjša in zato tveganje za nosečnost povečano. Če pride do iztisa intrauterinega dostavnega sistema, niste več zaščiteni pred nosečnostjo.

Možni simptomi iztisa so bolečine in nenormalne krvavitve, vendar pa se zdravilo [izmišljeno ime zdravila] lahko iztisne, ne da bi to opazili. Če se IUS premakne iz pravilnega položaja, se učinkovitost kontracepcije lahko zmanjša. Če pride do iztisa IUS, niste več zaščiteni pred nosečnostjo. Priporočljivo je, da preverite niti s prsti, npr. med prhanjem. Če imate znake, ki kažejo na iztis zdravila ali ne zatipate niti, ne imejte spolnih odnosov ali uporabite dodatno kontracepcijsko metodo ter se posvetujte z zdravnikom. Ker zdravilo [izmišljeno ime zdravila] zmanjša obilnost menstrualne krvavitve, lahko močnejše krvavitve kažejo na iztis.

Priporočljivo je, da sami s prstom preverite, če sta izvlečni niti v pravilnem položaju, to lahko storite npr. med tuširanjem. Glejte tudi poglavje 3, Kako uporabljati zdravilo [izmišljeno ime zdravila] - Kako lahko ugotovim ali je zdravilo [izmišljeno ime zdravila] v pravilnem položaju? Če imate znake, ki kažejo na iztis ali če ne zatipate izvlečnih niti, ne imejte spolnih odnosov ali uporabite morate uporabiti kakšno drugo kontracepcijsko metodo (npr. kondom) in se posvetovati z zdravnikom.

Nosečnost

[...]

Če zanosite v obdobju, ko imate vstavljeno zdravilo [izmišljeno ime zdravila], morate takoj obiskati zdravnika, da vam odstrani zdravilo [izmišljeno ime zdravila], takoj ko je mogoče. Odstranjevanje zdravila lahko povzroči splav. Vendar pa, če zdravilo [izmišljeno ime zdravila] ostane vstavljeno med nosečnostjo, je povečano tako tveganje za spontani splav kot tudi za prezgodnji porod. Če zdravilo [izmišljeno ime zdravila] ni mogoče odstraniti, se posvetujte z zdravnikom o koristih in tveganjih, povezanih z nadaljevanjem nosečnosti. Če se nosečnost nadaljuje, vas bodo med nosečnostjo skrbno spremljali, vi pa se morate takoj posvetovati z zdravnikom, če občutite krčevite bolečine v trebuhu, bolečine v trebuhu ali imate povišano telesno temperaturo.

Zdravilo [izmišljeno ime zdravila] vsebuje hormon, imenovan levonorgestrel, in v posameznih primerih so poročali o učinkih na rodila dojenčkov ženskega spola, če so bili v maternici izpostavljeni levonorgestrelu iz intrauterinega dostavnega sistema.

~~Hormon iz zdravila [izmišljeno ime zdravila] se sprošča v maternico in plod je izpostavljen razmeroma veliki koncentraciji hormona. Količina hormona, ki jo plod prejme s krvjo in preko posteljice, je majhna. Upoštevati je treba možen vpliv hormona na plod. Doslej ni dokazov o prirojenih okvarah zaradi uporabe zdravila [izmišljeno ime zdravila] pri ženskah, ki so donosile z vstavljenim zdravilom [izmišljeno ime zdravila].~~

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januarja 2022
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	14. marec 2022
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	12. maj 2022