

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för levonorgestrel (alla indikationer förutom akut preventivmedel) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med tanke på tillgängliga data från litteraturen, gällande risken för maskulinisering av kvinnliga foster när intrauterina inlägg innehållande levonorgestrel sitter kvar under graviditet och med tanke på en rimlig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan levonorgestrel-innehållande intrauterina inlägg och maskulinisering av kvinnliga foster när levonorgestrel-innehållande intrauterina inlägg sitter kvar under graviditeten åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkterna intrauterina inlägg innehållande levonorgestrel bör ändras i enlighet med detta.

Dessutom, med tanke på tillgängliga data efter godkännande för försäljning från en säkerhetsstudie gällande risken för utstötning av intrauterina inlägg med levonorgestrel hos kvinnor med kraftig menstruationsblödning och med ett högre än normalt kroppsmasseindex (BMI) anser PRAC att ett orsakssamband mellan levonorgestrel-innehållande intrauterina inlägg och en högre utstötningsfrekvens hos kvinnor med tidigare kraftig menstruationsblödning och högre än normalt kroppsmasseindex (BMI) åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för intrauterina inlägg-produkter som innehåller levonorgestrel bör ändras i enlighet med detta.

Produktinformationen för produkter som innehåller intrauterina inlägg innehållande levonorgestrel ska ändras i enlighet med utfallet av de redan slutförda procedurerna SE/H/xxxx/WS/406 och SE/H/xxxx/WS/450.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för levonorgestrel (alla indikationer förutom akut preventivmedel) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller levonorgestrel (alla indikationer förutom akut preventivmedel) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller levonorgestrel (alla indikationer förutom akut preventivmedel) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Den nuvarande varningen ska ändras enligt följande:

Utstötning

I kliniska studier med [produktnamn] för indikationen antikonception, var utstötningsfrekvensen låg (<4 % av insättningarna) och i samma storleksordning som setts för andra intrauterina inlägg. Blödningar eller smärtor kan vara symtom på partiell eller fullständig utstötning av ~~ett intrauterint inlägg~~ [produktnamn]. Inlägget kan även stötas ur livmoderkaviteten utan att kvinnan märker detta och leda till förlust av det preventiva skyddet. ~~Partiell utstötning kan minska [produktnamn]-effekt.~~ Eftersom [produktnamn] minskar menstruationsblödningarna kan ökad blödningsmängd vara tecken på utstötning.

Risk för utstötning är förhöjd hos

- **Kvinnor med en anamnes på kraftig menstruationsblödning (inklusive kvinnor som använder [produktnamn] för behandling av kraftig menstruationsblödning)**
- **Kvinnor med högre BMI än normalt vid tiden för insättning; denna risk ökar successivt med stigande BMI**

Kvinnan ska informeras om eventuella tecken på utstötning och hur hon ska kontrollera [produktnamn] trådar och rådas att kontakta hälso- och sjukvårdspersonal om hon inte kan känna trådarna. En barriärmetod (såsom en kondom) ska användas tills [produktnamn] läge har bekräftats.

Partiell utstötning kan minska effekten av [produktnamn].

En ~~felplacerad~~ **partiellt utstött** [produktnamn] måste tas ut. Ett nytt inlägg kan sättas in vid ~~samma tillfälle~~ **tidpunkten för uttagandet, förutsatt att en graviditet har uteslutits.**

Kvinnan bör instrueras i hur hon ska kontrollera trådarna till inlägget.

- Avsnitt 4.6

Den nuvarande varningen ska ändras enligt följande:

Användning av [produktnamn] under pågående eller misstänkt graviditet är kontraindicerat, se avsnitt 4.3 Kontraindikationer. Bli gravid vid användning av [produktnamn], bör inlägget tas ut så **snart som möjligt**, eftersom intrauterina antikonceptionsmedel som lämnas kvar in situ ökar risken för spontan abort eller för tidig förlossning. Uttagning av [produktnamn] eller sondering av livmodern kan **också** resultera i spontan abort. Ektopisk graviditet bör uteslutas.

~~Om det inte går att ta ut inlägget försiktigt kan man överväga att avbryta graviditeten.~~ Om inlägget inte går att få ut och om kvinnan önskar fortsätta graviditeten, bör hon informeras om riskerna och eventuella konsekvenser för barnet i händelse av för tidig förlossning. Graviditeten bör noga övervakas. Kvinnan ska instrueras om att rapportera alla symtom som tyder på komplikationer, t.ex. smärtsamma kramper i underlivet med feber.

~~På grund av den intrauterina administreringen och den lokala hormonexponeringen bör en möjlig förekomst av viriliserande effekter hos fostret beaktas. Klinisk erfarenhet av utfallet av graviditeter där [produktnamn] är på plats är begränsad på grund av den höga preventiva effekten. Kvinnan bör dock informeras om att det hittills inte finns bevis för fosterskador som~~

orsakats av användning av [produktnamn] i fall där graviditeten har fullföljts med [produktnamn] på plats. Dessutom kan en ökad risk för viriliserande effekter hos kvinnliga foster inte uteslutas efter intrauterin exponering för levonorgestrel. Det har förekommit enstaka fall med maskulinisering av de yttre könsorganen hos kvinnliga foster efter lokal exponering för levonorgestrel under graviditet med en hormonspiral på plats.

Bipacksedel

Avsnitt 2

Utstötning

Muskelsammandragningar i livmodern under menstruationen kan ibland förskjuta inlägget eller stöta ut det helt. Det är mer sannolikt att detta inträffar om du är överviktig vid tidpunkten för insättning av inlägget eller om du tidigare har haft kraftiga menstruationer. Om inlägget förskjuts kanske det inte fungerar som avsett och därför är risken för graviditet högre. Om inlägget stöts ut är du inte längre skyddad mot graviditet.

Eventuella tecken på utstötning är smärta och onormal blödning men [produktnamn] kan också stötas ut utan att du märker det. Om inlägget sitter fel kan säkerheten minska. Om inlägget stöts ut så är du inte längre skyddad mot graviditet. Du bör kontrollera trådarna med fingrarna t.ex. i samband med att du dusehar. Om du märker något som tyder på en utstötning av inlägget eller om du inte kan känna trådarna, bör du undvika samlag eller använda en annan form av preventivmedel och kontakta din läkare. Eftersom [produktnamn] minskar menstruationsmängden kan en ökad menstruationsblödning vara ett tecken på utstötning.

Det rekommenderas att du kontrollerar trådarna med fingrarna t.ex. i samband med att du duschar. Se även avsnitt 3 "Hur du använder [produktnamn] – Hur vet jag om [produktnamn] sitter på plats?". Om du märker något som tyder på en utstötning av inlägget eller om du inte kan känna trådarna, ska du undvika samlag använda en annan form av preventivmedel (såsom kondom) och kontakta din läkare hälso- och sjukvårdspersonal.

Graviditet

[...]

Om du blir gravid med [produktnamn] på plats, bör du omedelbart träffa hälso- och sjukvårdspersonal för att ta ut [produktnamn]. så fort som möjligt. Om [produktnamn] sitter kvar Att ta ut [produktnamn] kan orsaka ett missfall. Men om [produktnamn] lämnas på plats under graviditeten ökar inte bara risken för missfall utan också risken för en infektion och för tidig förlossning. Om [produktnamn] inte kan tas ut, tala med hälso- och sjukvårdspersonal om fördelarna och riskerna med att fortsätta graviditeten. Om graviditeten fortsätter kommer du att följas noga under graviditeten och du ska omedelbart kontakta läkare om du upplever magkramper, magsmärtor eller feber.

[produktnamn] innehåller ett hormon, levonorgestrel, och det har förekommit enstaka fall med påverkan på könsorganen hos flickfoster när livmoderinlägg med levonorgestrel suttit kvar under graviditeten.

Hormonet i [produktnamn] frisätts direkt till livmodern. Detta betyder att fostret utsätts för en relativt hög koncentration av hormon, trots att mängden hormon som upptas via blodet och moderkakan är liten. Effekten av denna mängd hormon på fostret kan inte helt uteslutas. I de fall graviditeten har fullföljts med [produktnamn] på plats, finns inga tecken på fosterskador som anses bero på [produktnamn].

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Januari 2022 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	14/03/2022
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	12/05/2022