

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro levonorgestrel (všechny indikace kromě nouzové antikoncepce) byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k dostupným údajům z literatury, týkajícím se rizika maskulinizace plodu ženského pohlaví, pokud nitroděložní tělíčko s obsahem levonorgestrelu (LNG-IUD) není během těhotenství vyjmuto, a dále s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku, výbor PRAC považuje souvislost mezi LNG-IUD a rizikem maskulinizace plodu ženského pohlaví (pokud nitroděložní tělíčka obsahující levonorgestrel nejsou během těhotenství vyjmuta), za dostatečně odůvodněnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích LNG-IUD mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Dále byla dokončena poregistrační bezpečnostní studie týkající se zvýšeného rizika expulze LNG-IUD u žen se silným menstruačním krvácením a s vyšším než normálním indexem tělesné hmotnosti (BMI). Na základě výsledků této studie výbor PRAC dospěl k závěru, že souvislost mezi LNG-IUD a zvýšeným rizikem expulze u žen s anamnézou silného menstruačního krvácení a vyšším než normálním indexem tělesné hmotnosti (BMI), je dostatečně odůvodněná. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích LNG-IUD mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Informace o přípravcích LNG-IUD je třeba upravit v plném souladu s již dokončenými procedurami SE/H/xxxx/WS/406 a SE/H/xxxx/WS/450.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se levonorgestrelu (všechny indikace kromě nouzové antikoncepce) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících levonorgestrel (všechny indikace kromě nouzové antikoncepce) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci(ích) přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem levonorgestrelu (všechny indikace kromě nouzové antikoncepce) nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky  
registrované na vnitrostátní úrovni**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)**

## **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.4

Stávající varování má být změněno takto:

Expulze tělíska

**V klinických studiích s [jméno přípravku] v indikaci antikoncepce byl výskyt expulze nízký (<4 % zavedení) a ve stejném rozsahu, jaký byl hlášen u jiných intrauterinních inzertů a intrauterinních systémů.** K příznakům částečné nebo úplné expulze **[jméno přípravku]** ~~jakéhokoli nitroděložního antikonepčního prostředku~~ patří krvácení nebo bolest. Systém však může být z děložní dutiny vypuzen, aniž by si toho žena všimla, což vede ke ztrátě kontracepční ochrany. ~~I částečná expulze systému může snížit účinnost [jméno přípravku].~~ Jelikož [jméno přípravku] snižuje intenzitu menstruačního krvácení, zesílené krvácení může svědčit o expulzi.

### **Riziko expulze se zvyšuje u**

- **žen s anamnézou silného menstruačního krvácení (včetně žen, které používají [jméno přípravku] k léčbě silného menstruačního krvácení)**
- **žen s vyšším než normálním BMI v době zavedení; toto riziko se zvyšuje postupně se zvyšujícím se BMI**

**Žena má být poučena o možných známkách expulze a o tom, jak kontrolovat vlákna [jméno přípravku], a že je třeba kontaktovat svého ošetřujícího lékaře, pokud vlákna nenahmatá. Dokud nebude potvrzena poloha [jméno přípravku], má být používána bariérová antikoncepce (například kondom).**

### **I částečná expulze systému může snížit účinnost [jméno přípravku].**

**Částečně vypuzený [jméno přípravku] musí být odstraněn. Nový systém může být zaveden v okamžiku vyjmutí, jakmile je vyloučeno těhotenství.**

~~**Ženy je třeba poučit, jak kontrolovat vlákna [jméno přípravku].**~~

- Bod 4.6

Stávající varování má být změněno takto:

Použití [jméno přípravku] v těhotenství nebo při podezření na těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3 Kontraindikace). Pokud žena otěhotní se zavedeným přípravkem [jméno přípravku], **systém musí být co nejdříve odstraněn dále je doporučováno odstranění systému**, protože jakákoli kontracepce ponechaná *in situ* může zvýšit riziko potratu nebo předčasného porodu. Odstranění [jméno přípravku] nebo sondáž dělohy může **také** vyvolat spontánní potrat. Musí být vyloučeno mimoděložní těhotenství.

~~**Pokud nelze nitroděložní tělísko šetrně vyjmout, je třeba zvážit ukončení těhotenství.**~~ Pokud si žena přeje, aby těhotenství pokračovalo, přestože systém nelze vyjmout, je nutné ji informovat o rizicích a důsledcích případného předčasného porodu pro dítě. Průběh takového těhotenství je třeba pečlivě monitorovat. Ženu je třeba poučit, aby hlásila všechny příznaky, které by mohly znamenat komplikace těhotenství, např. křečovitě bolesti břicha s horečkou.

Vzhledem k nitroděložní aplikaci s lokálním působením hormonu je nutné vzít v úvahu možné virilizační účinky na plod. Klinické zkušenosti s těhotenstvím při zavedené Mireně jsou omezené díky její vysoké antikoncepční spolehlivosti. Ženy však mají být informovány, že do této doby nebylo porozeno žádné dítě s vrozenou vadou z těhotenství s Mirenou *in situ*.

Navíc nelze vyloučit zvýšené riziko virilizačních účinků na plod ženského pohlaví vzhledem k intrauterinní expozici levonorgestrelu. Byly zaznamenány ojedinělé případy maskulinizace zevních genitálií plodu ženského pohlaví po lokální expozici levonorgestrelu během těhotenství se zavedeným IUS obsahujícím levonorgestrel.

## Příbalová informace

### Bod 2

#### Vypuzení

Stahy děložních svalů při menstruaci mohou někdy tělísko posunout nebo zcela vypudit z dělohy. To je pravděpodobnější, pokud máte v době zavedení nitroděložního tělíska nadváhu nebo máte v anamnéze silné menstruační krvácení. Pokud nitroděložní tělísko není na svém místě, nemusí fungovat tak, jak bylo zamýšleno, a proto se zvyšuje riziko otěhotnění. Pokud je nitroděložní tělísko vypuzeno, nejste již chráněna před otěhotněním.

Možnými známkami vypuzení může být bolest nebo abnormální krvácení, ale [jméno přípravku] může také být vypuzen, aniž byste si toho všimla. I částečné vypuzení snižuje účinnost Mireny. Pokud je nitroděložní systém vypuzen, nejste již dále chráněna proti otěhotnění. Doporučuje se proto, abyste si prstem kontrolovala vlákna, např. při sprchování. Máte-li příznaky, které by mohly znamenat vypuzení tělíska, nebo nemůžete-li nahmatat vlákna, vyvarujte se sexuálního styku nebo použijte jinou metodu kontracepce a vyhledejte svého lékaře. Vzhledem k tomu, že [jméno přípravku] snižuje intenzitu menstruačního krvácení, může být jeho zesílení příznakem vypuzení systému.

Doporučuje se proto, abyste si prstem zkontrolovala vlákna, například při sprchování. Viz také bod 3 „Jak se [jméno přípravku] používá - Jak poznám, zda je [jméno přípravku] na svém místě?“. Máte-li známky, které naznačují vypuzení tělíska, nebo nemůžete-li nahmatat vlákna, vyhněte se pohlavnímu styku použijte jinou metodu antikoncepce (jako je kondom) a poraďte se se svým lékařem.

#### Těhotenství:

[...]

Pokud otěhotníte navzdory zavedenému [jméno přípravku], musíte okamžitě navštívit lékaře, aby mohl být [jméno přípravku] systém musí být co nejdříve odstraněn. Odstranění může způsobit potrat. Pokud je však [jméno přípravku] během těhotenství ponechán v děloze, není jen zvýšené riziko potratu, ale také infekce nebo předčasného porodu. zvýší se riziko. vyšší. Jestliže nemůže být [jméno přípravku] vyjmut, poraďte se s lékařem o přínosech a rizicích pokračování těhotenství. Pokud těhotenství pokračuje, budete během těhotenství pečlivě sledována a pokud zaznamenáte křeče a bolest v břiše nebo horečku, okamžitě se obraťte na svého lékaře.

**[Jméno přípravku] obsahuje hormon zvaný levonorgestrel. Ojediněle byly hlášeny nežádoucí účinky na zevní genitálie plodů ženského pohlaví, pokud během těhotenství nitroděložní tělísko nebylo vyjmuta a došlo k působení tohoto hormonu na vyvíjející se plod v děloze.**

**Hormon je ze systému uvolňován do dělohy. To znamená, že se plod nachází v prostředí s poměrně vysokou koncentrací hormonu, i když množství hormonu, které se dostane do plodu placentou, je nízké. Účinek takového množství hormonu na plod je třeba vzít v úvahu, do této doby však není znám případ narození dítěte s vrozenou vadou způsobenou [jméno přípravku] v případě, že těhotenství probíhalo s [jméno přípravku] v děloze.**

### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2022
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	14. března 2022
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	12. května 2022