

London, 19 September 2018  
EMA/CMDh/612075/2018  
Co-ordination group for Human Use  
PSUSA/00001856/201712712

## Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): levonorgestrel

**Nationally authorised Medicinal product(s):** See PRAC PSUR assessment report appendix

### **Basis for position**

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 10 May 2018.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 6 September 2018.

### **Position**

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s) indicated as emergency contraceptive, concerning the following change(s):

Update of the package leaflet in section 3 "How to take <Product Name>" with a black box to emphasise the appropriate schedule of drug administration of levonorgestrel as emergency contraception.

The Icelandic and the Norwegian CMDh member(s) agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.

3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.
4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

As regards the follow-up measures agreed by PRAC in section 6 of the assessment report, the CMDh agrees with all scientific conclusions, however, proposes to amend the national implementing procedure to be a PSUFU instead of worksharing variations for the two following other considerations as follows. The additional other considerations listed in the PRAC assessment report remain unchanged.

#### **MAHs of a LNG-containing IUDs**

1 - An increased risk of expulsion of an LNG-IUD in obese women, compared to normal-weight or overweight women has been described in the literature and studies. MAHs are requested to perform an in-depth analysis, reviewing all relevant data available including data from clinical trials, post-marketing and literature. This should be provided via a PSUSA-follow-up procedure (DE/H/PSUFU/00001856/201712) to be submitted to the LMS (DE) within 3 months after the finalisation of the PSUSA-procedure.

2 - In view of potential misinterpretation of the risks associated with products due to different communication approaches, MAHs are requested to evaluate the effectiveness and necessity of the current educational material for the LNG-containing IUDs and provide an analysis of which safety concerns and key elements should be addressed by the educational material. This should be provided via the same PSUSA-follow-up procedure as above (DE/H/PSUFU/00001856/201712) to be submitted to the LMS (DE) within 3 months after the finalisation of the PSUSA-procedure.

To the extent that other medicinal products containing levonorgestrel not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to Member States, to Iceland and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(ces).

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Levonorgestrel wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

### Levonorgestrel-Tabletten zur Notfallkontrazeption:

Von 880 Fällen (mit n = 844 validen Fällen) mit n = 2.052 unerwünschten Ereignissen (UE), die innerhalb des Berichtszeitraumes auf Medikationsfehler (Postinor) bei einem Zulassungsinhaber (MAH) zurückzuführen waren, beschrieben n = 646 UE einen Medikationsfehler aufgrund eines „unangebrachten Zeitplans der Medikamentenverabreichung“. Der MAH stimmt zu, dass die berichteten UE mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Levonorgestrel als Notfallkontrazeptivum übereinstimmen und dass die am häufigsten berichteten UE in der Packungsbeilage aufgeführt sind. Zusätzlich merkte der PRAC an, dass andere Arzneimittel, die in der EU mit der Indikation Notfallkontrazeption zugelassen sind (und die in einigen Ländern nicht verschreibungspflichtig sind), ein längeres Zeitfenster von 120 Stunden zur Anwendung nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr haben.

Im Hinblick auf die oben genannten Gründe und um das Risiko jeglicher Verwechslung in Bezug auf den Zeitplan der Einnahme von Levonorgestrel als Notfallkontrazeptivum zu minimieren, empfiehlt der PRAC, dass der korrekte Zeitplan der Einnahme in der Packungsbeilage stärker betont wird, indem ein schwarz umrandeter Warnhinweis hinzugefügt wird, dass dieses Arzneimittel innerhalb des kurzen Zeitraumes von 72 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr eingenommen werden muss.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Levonorgestrel als Notfallkontrazeptivum der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Levonorgestrel enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Levonorgestrel enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen**  
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

## **Packungsbeilage**

*Levonorgestrel-Tabletten zur Notfallkontrazeption*

**Abschnitt 3** Wie ist Postinor einzunehmen?

**Nehmen Sie die Tablette schnellstmöglich, vorzugsweise innerhalb von 12 Stunden und spätestens nach 72 Stunden (3 Tagen) nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr ein. Zögern Sie die Einnahme der Tablette nicht hinaus. Die Wirkung der Tablette ist am größten, je früher Sie sie nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr einnehmen. Sie kann eine Schwangerschaft nur verhindern, wenn Sie die Tablette innerhalb von 72 Stunden nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr einnehmen.**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	03.11.2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	02.01.2019