

ΠΑΡΑΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ, ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΙ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος Μέλος EU/EEA</u>	<u>Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτούντας</u>	<u>(Επινοηθείσα) Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα (εξ)</u>	<u>Φαρμακοτεχνική Μορφή</u>	<u>Οδός(οί) χορήγησης</u>
Αυστρία	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Ολλανδία		Implanon - Implantat	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση
Βέλγιο	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Ολλανδία		Implanon	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Ολλανδία		Implanon	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση
Δανία	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Ολλανδία		Implanon	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση
Φινλανδία	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Ολλανδία		Implanon	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση
Γαλλία	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Γαλλία		Implanon	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση
Γερμανία	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Γερμανία		Implanon	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση

<u>Κράτος Μέλος ΕΥ/ΕΕΑ</u>	<u>Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας,</u>	<u>Αιτούντας</u>	<u>(Επινοηθείσα) Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα (εξ)</u>	<u>Φαρμακοτεχνική Μορφή</u>	<u>Οδός(οί) χορήγησης</u>
Ουγγαρία	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Ολλανδία		Implanon	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση
Ισλανδία	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Ολλανδία		Implanon	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση
Ιρλανδία	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Ιρλανδία		Implanon 68 mg implant	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση
Ιταλία	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Ολλανδία		Implanon	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση
Λουξεμβούργο	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Ολλανδία		Implanon	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση
Μάλτα	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Ηνωμένο Βασίλειο		Implanon	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση
Ολλανδία	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Ολλανδία		Implanon 68 mg	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση

<u>Κράτος Μέλος ΕΥ/ΕΕΑ</u>	<u>Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας,</u>	<u>Αιτούντας</u>	<u>(Επινοηθείσα) Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα (εξ)</u>	<u>Φαρμακοτεχνική Μορφή</u>	<u>Οδός(οί) χορήγησης</u>
Νορβηγία	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Ολλανδία		Implanon	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση
Πορτογαλία	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Πορτογαλία		Implanon	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση
Σλοβενική Δημοκρατία	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Ολλανδία		Implanon	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση
Ισπανία	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona Ισπανία		Implanon	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση
Σουηδία	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Ολλανδία		Implanon	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Ηνωμένο Βασίλειο		Implanon	68 mg	Εμφύτευμα	Υποδόρια χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ IMPLANON

Το Implanon είναι μη βιοαποδομήσιμο αντισυλληπτικό εμφύτευμα μακράς δράσης το οποίο περιέχει μόνο προγεσταγόνο και εισάγεται υποδορίως. Η ενδεικνυόμενη διάρκεια χρήσης είναι 3 έτη. Το εμφύτευμα είναι μονήρης ράβδος μήκους 4 cm και διαμέτρου 2 mm και περιέχει 68 mg ετονογεστρέλης (ENG) διεσπαρμένα σε μήτρα συμπολυμερούς αιθυλενίου και οξικού βινυλίου (EVA). Η δόση ετονογεστρέλης που απεδιδεσμεύεται από το Implanon ισοδυναμεί εντός μικρού χρονικού διαστήματος μετά την εισαγωγή με δόση 60-70 µg/ημέρα και μειώνεται σε περίπου 40 µg/ημέρα στην αρχή του δεύτερου έτους, και σε περίπου 25-30 µg/ημέρα στην αρχή του 3ου έτους. Η αντισυλληπτική δράση του Implanon επιτυγχάνεται ως επί το πλείστον μέσω αναστολής της ωοθυλακιωρρηξίας. Το Implanon έλαβε άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ στο πλαίσιο διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης με τις Κάτω Χώρες (NL) ως κράτος μέλος αναφοράς (RMS) και διατίθεται στην αγορά από το 1998 με την ένδειξη «αντισύλληψη». Η πρώτη ευρωπαϊκή ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας του Implanon ολοκληρώθηκε επιτυχώς το 2003. Μέχρι τον Ιούλιο του 2008, οι συνολικές πωλήσεις των εμφυτευμάτων Implanon ανέρχονταν παγκοσμίως σε περίπου 5 εκατομμύρια. Τον Σεπτέμβριο του 2007, κινήθηκε διαδικασία δεύτερης ευρωπαϊκής ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας του Implanon, στο πλαίσιο της οποίας η πλειονότητα των κρατών μελών συμφώνησε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου εξακολουθούσε να είναι θετική και τάχθηκε υπέρ της εισήγησης του κράτους μέλους αναφοράς για χορήγηση 5ετούς δεύτερης ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας. Εντούτοις, εκφράστηκαν ανησυχίες από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος (CMS), το οποίο δεν έκρινε αποδεκτή τη δεύτερη ανανέωση. Το ζήτημα παραπέμφθηκε στην ομάδα συντονισμού για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση [CMD(h)] και διεξήχθη αξιολόγηση από το κράτος μέλος αναφοράς. Δεδομένου ότι μέχρι την ημέρα 60 δεν είχε επιτευχθεί συμφωνία, η διαδικασία παραπέμφθηκε στη CHMP. Η CHMP αξιολόγησε τον φάκελο και τα διαθέσιμα δεδομένα, περιλαμβανομένων των ζητημάτων που εγέρθηκαν από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος που προέβαλε αντιρρήσεις.

Η CHMP έκρινε ότι τα συμβάματα που σχετίζονται με την εισαγωγή, μετατόπιση και αφαίρεση (συνολικά γνωστά ως IRRE) λαμβάνουν χώρα με μικρή και φθίνουσα συχνότητα. Είναι καθοριστικής σημασίας –και εξυπακούεται– ότι το άτομο που πραγματοποιεί την εισαγωγή/αφαίρεση πρέπει να είναι καλά καταρτισμένο και εξοικειωμένο με τις εν λόγω διαδικασίες, καθώς η εσφαλμένη εισαγωγή μπορεί να προκαλέσει προβλήματα κατά την αφαίρεση. Η CHMP εκτιμά ότι η ορθή εισαγωγή είναι απλή διαδικασία και ότι τα συμβάματα IRRE μπορούν να προληφθούν ή να περιοριστούν εφόσον τηρούνται οι ενημερωμένες οδηγίες και το υλικό κατάρτισης. Από τον ΚΑΚ ζητήθηκε να αναφέρει τα αποτελέσματα του προγράμματος ενεργού παρακολούθησης των IRRE στις ΗΠΑ. Δεδομένου ότι στο αμερικανικό πρόγραμμα ενεργού παρακολούθησης (AMP) δεν περιλαμβάνεται το νέο εξάρτημα εισαγωγής (Implanon NXT), ζητήθηκε επίσης από τον ΚΑΚ να παρακολουθεί στενά την εισαγωγή και τις επιδόσεις του νέου εξαρτήματος εισαγωγής στο πλαίσιο του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου (RMP).

Η CHMP αναγνώρισε το ζήτημα της ελλιπούς υποβολής εκθέσεων αλλά έκρινε ότι δεν εντοπίστηκαν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου καρκίνου του μαστού. Η διαφορά μεταξύ του παρατηρούμενου και του αναμενόμενου αριθμού περιπτώσεων είναι σημαντική και δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά και μόνο στην ελλιπή υποβολή εκθέσεων. Ως εκ τούτου, η πιθανότητα υπερβολικού κινδύνου δεν τεκμηριώνεται από τα συγκεκριμένα δεδομένα που ελήφθησαν στο στάδιο μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Επιπλέον, εκτιμάται ότι ο βαθμός ελλιπούς υποβολής εκθέσεων είναι χαμηλότερος για το Implanon σε σύγκριση με την αυθόρμητη αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (ADR) εν γένει και, κατά συνέπεια, η CHMP δεν θεωρεί ότι οι αυθόρμητες αναφορές καρκίνου του μαστού σε χρήστες του Implanon συνιστούν λόγο κοινοποίησης νέου σήματος ανεπιθύμητης ενέργειας και κρίνει επαρκείς τις πληροφορίες που ήδη περιλαμβάνονται στο τμήμα 4.4 της ΠΧΠ.

Ο ΚΑΚ έχει συγκεντρώσει δεδομένα από τις διαθέσιμες σχετικές μελέτες και, συνολικά, τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τη σχέση μεταξύ της αντισύλληψης που περιέχει μόνο προγεσταγόνο (POC) και του κινδύνου καρκίνου του μαστού είναι ελάχιστα και αφορούν κυρίως τη χρήση ενέσιμης οξικής μεδροξυπρογεστερόνης (DMPA). Συνεπώς, τα περισσότερα δεδομένα

αφορούν ενέσιμη αντισύλληψη που περιέχει μόνο προγεσταγόνο (POC), τα δεδομένα που διατίθενται σχετικά με άλλα αντισυλληπτικά που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο είναι λιγοστά, ενώ για το Implanon δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Αναγνωρίζεται ότι οι διαθέσιμες μελέτες έχουν περιορισμούς, π.χ. έλλειψη δεδομένων σχετικά με τους συσχετισμούς με τα αντισυλληπτικά που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο, περιορισμένο εύρος για την εξέταση των σχέσεων κινδύνου σε υποομάδες και έλλειψη σημαντικών δεδομένων για την εξέταση των επιδράσεων των εμφυτευμάτων. Τα δεδομένα της ενδιάμεσης ανάλυσης από την εν εξελίξει περιπτωσιολογική μελέτη ελέγχου ενδομήτριου αντισυλληπτικού σπειράματος που αποδεσμεύει προγεσταγόνο (Mirena) (έκθεση συνεδρίασης ICPE, 2008) είναι εν μέρει συναφή. Αν και το Mirena αποδεσμεύει *λεβονοργεστρέλη* σε πολύ μικρή δόση, τα δεδομένα θα μπορούσαν να είναι συναφή και για τα εμφυτεύματα, διότι το Mirena αντιπροσωπεύει μια συνεχή και μακροχρόνια συστημική έκθεση νεαρών γυναικών σε προγεσταγόνο. Από την ενδιάμεση ανάλυση προκύπτει ότι η υπόθεση μελέτης της ανεπιθύμητης επίδρασης στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού είναι αβάσιμη. Η μελέτη περιλαμβάνει διόρθωση της ηλικίας του υπό μελέτη πληθυσμού, γεγονός που καθιστά εφικτή τη σύγκριση με τον πληθυσμό χρηστών του Implanon και, κατά συνέπεια, τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης είναι συναφή και για το Implanon.

Εν ολίγοις, η CHMP συμφώνησε ότι δεν υπάρχουν επί του παρόντος βάσιμες ενδείξεις συσχετισμού μεταξύ της έκθεσης στο Implanon και αυξημένου κινδύνου καρκίνου του μαστού σε νεαρές γυναίκες. Τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης του Mirena κρίθηκαν συναφή και είναι σκόπιμο να ληφθούν υπόψη στην αξιολόγηση της ασφάλειας του Implanon. Επιπλέον, οι αναφορές από το αμερικανικό πρόγραμμα ενεργού παρακολούθησης (AMP) σχετικά με την αφαίρεση του Implanon από ασθενείς με καρκίνο του μαστού μπορούν, ενδεχομένως, να συνεισφέρουν πολύτιμες πληροφορίες προερχόμενες από σειρά περιπτώσεων που αναμένεται να ολοκληρωθούν σε κάποιο βαθμό. Η μελέτη του Mirena και οι αναφορές από το αμερικανικό πρόγραμμα ενεργού παρακολούθησης (AMP) πρέπει να συμπεριληφθούν στο ενημερωμένο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (RMP). Η CHMP φρονεί ότι δεν συντρέχει επί του παρόντος λόγος διενέργειας επιδημιολογικής μελέτης καρκίνου του μαστού σε χρήστες του Implanon.

Η CHMP έκρινε ότι οι διαταραχές στην έμμηνο ρύση είναι αναμενόμενες σε όλες τις μεθόδους που χρησιμοποιούν μόνο προγεσταγόνο, ιδίως δε σε αυτές που αναστέλλουν την ωοθυλακιορρηξία. Αυτό είναι ευρέως γνωστό και συνιστά ενίοτε λόγο διακοπής της μεθόδου αντισύλληψης. Ωστόσο, μολονότι η συχνότητα των αιμορραγιών είναι συχνά απρόβλεπτη, πολλές γυναίκες αναφέρουν μείωση στη συχνότητα των επεισοδίων καθώς και στον συνολικό αριθμό των ημερών αιμορραγίας σε σύγκριση με τον φυσιολογικό τους εμμηνορρυσιακό κύκλο. Σε όλες σχεδόν τις γυναίκες μειώνεται το συνολικό ποσό αιματικής ροής, ακόμη και σε αυτές στις οποίες αυξάνεται ο αριθμός ημερών εμμηνορρυσίας. Το γεγονός αυτό συνιστά για πολλές γυναίκες πλεονέκτημα όσον αφορά τον εμμηνορρυσιακό κύκλο, αν και η έλλειψη προβλεψιμότητας εξακολουθεί να αποτελεί πρόβλημα για ορισμένες από αυτές. Η CHMP εκτιμά ότι η διαταραχή του εμμηνορρυσιακού κύκλου δεν πρέπει να θεωρηθεί σοβαρό ζήτημα υγείας, καθώς εξαλείφεται αμέσως μετά τη διακοπή και δεν σχετίζεται με κανέναν γνωστό κίνδυνο για την υγεία των γυναικών. Από την εμπειρία προκύπτει ότι η προσεκτική ενημέρωση και η λήψη συμβουλών πριν από την έναρξη της μεθόδου, καθώς και η επιπρόσθετη λήψη συμβουλών και η τήρηση ημερολογίου εμμηνορρυσίας κατά τη χρήση, συμβάλλουν σημαντικά στο μακροπρόθεσμο αποδεκτό και τη μακροπρόθεσμη συμμόρφωση. Ομοίως, η αφαίρεση του Implanon λόγω μη φυσιολογικής αιμορραγίας δεν πρέπει να θεωρηθεί σοβαρή επίπτωση, καθώς η «χειρουργική επέμβαση» για την αφαίρεση του Implanon πρέπει να θεωρείται ήσσονος σημασίας, δεδομένου ότι απαιτεί επιφανειακή τομή του δέρματος 0,5-1 cm, μετά την οποία είναι εύκολη η αφαίρεση του εμφυτεύματος. Εγκρίθηκε η πρόταση του ΚΑΚ για συμπερίληψη των νέων αμερικανικών δεδομένων στις πληροφορίες για τα δεδομένα σχετικά με τις αιμορραγίες στο τμήμα 4.8, καθώς και για βελτίωση του ενημερωτικού υλικού σχετικά με τη συχνότητα αιμορραγιών.

Η CHMP εξέφρασε την άποψη ότι η γραπτή συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης στην ΕΕ αφορά προϊόντα για τα οποία έχουν τεκμηριωθεί σοβαροί κίνδυνοι και ότι η υποβολή αιτήματος συναίνεσης κατόπιν ενημέρωσης για το Implanon, μία ευρέως διαδεδομένη μέθοδο αντισύλληψης, εκτός του ότι είναι αβάσιμη, σηματοδοτεί εντόνως κίνδυνο ο οποίος σαφώς δεν υφίσταται.

Το βασικό όφελος οποιασδήποτε αντισυλληπτικής μεθόδου είναι η αποτελεσματικότητα και η CHMP έκρινε ότι το Implanon επιδεικνύει εξαιρετική αποτελεσματικότητα χωρίς ενδείξεις μείωσης, ούτε

κατά το 3ο έτος χρήσης ούτε σε γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος, και ότι η ισχύουσα διατύπωση στην ΠΧΠ σχετικά με την αποτελεσματικότητα και το βάρος είναι η κατάλληλη. Μία μεμονωμένη αντισυλληπτική μέθοδος δεν ανταποκρίνεται πάντα σε όλες τις απαιτήσεις και, ως εκ τούτου, κάθε γυναίκα καλείται να επιλέξει ανάμεσα σε μια ευρεία ποικιλία μεθόδων, ούτως ώστε να βρει αυτήν που ανταποκρίνεται καλύτερα στις εκάστοτε ανάγκες της. Το σημαντικό όφελος των εμφυτευμάτων είναι η απουσία προβλημάτων συμμόρφωσης και γαστρεντερικών διαταραχών που επιδρούν αρνητικά στην αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα, έναντι του μειονεκτήματος της μη φυσιολογικής αιμορραγίας, το οποίο συνοδεύει όλες τις συνεχείς μεθόδους αντισύλληψης που περιέχουν μόνο προγεσταγόνο και αναστέλλουν την ωοθυλακιορρηξία. Η CHMP κατέληξε ότι η αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα του Implanon υπερτερεί αυτής άλλων ορμονικών αντισυλληπτικών μεθόδων και ότι οι δείκτες Pearl για το Implanon είναι σημαντικά χαμηλότεροι από τους δείκτες άλλων συστημικών ορμονικών αντισυλληπτικών και σαφώς χαμηλότεροι από τους δείκτες συνδυασμένων από το στόμα αντισυλληπτικών, ιδίως λόγω αυξημένων πιθανοτήτων μη συμμόρφωσης και γαστρεντερικών διαταραχών. Συμπερασματικά, η CHMP εκτιμά ότι το Implanon συνιστά αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης χωρίς να εγείρονται προφανείς ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια, καθώς και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι θετική. Τα σχετικά συμπληρωματικά δεδομένα που αναμένεται να συνεισφέρει το πρόγραμμα ενεργού παρακολούθησης στις ΗΠΑ είναι ευπρόσδεκτα, ιδίως τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε παχύσαρκες γυναίκες.

Κατόπιν εξέτασης των δεδομένων που υποβλήθηκαν με την αίτηση, η CHMP κρίνει απαραίτητη την ανάληψη περαιτέρω δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης των κινδύνων για τη διασφάλιση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος. Το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (RMP) θα υποβληθεί στο κράτος μέλος αναφοράς εντός 3 μηνών και θα περιλαμβάνει τις δραστηριότητες που αναφέρονται στους όρους ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΟΣΗ ΓΝΩΜΗΣ

Συμπερασματικά, η CHMP θεωρεί ότι το Implanon συνιστά αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης χωρίς να εγείρονται προφανείς ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια και κατ' επέκταση, εκτιμά ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Implanon είναι θετική.

Η CHMP ενέκρινε τους ακόλουθους όρους ανανέωσης της άδειας κυκλοφορίας, οι οποίοι είχαν προηγουμένως κατατεθεί από το κράτος μέλος αναφοράς:

Η ανανέωση θα χορηγηθεί για διάστημα 5 ετών υπό τους ακόλουθους όρους:

- Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα συνεχίσει την υποβολή των ετήσιων *περιοδικών* ενημερωμένων εκθέσεων για την ασφάλεια (PSUR).
- Ο ΚΑΚ θα εξακολουθήσει την υποβολή των εξαμηνιαίων αναφορών όλων των ανεπιθύμητων κυήσεων και προβλημάτων εισαγωγής/αφαίρεσης (IRRE) κατά την επόμενη 5ετή περίοδο ανανέωσης.
- Με την εξαμηνιαία αναφορά IRRE, ο ΚΑΚ θα υποβάλει τα τελευταία αποτελέσματα του εν εξελίξει προγράμματος ενεργού παρακολούθησης (AMP) στις ΗΠΑ.
- Ο ΚΑΚ θα υποβάλει το 2009 αίτηση για τροποποίηση τύπου II, η οποία θα αφορά την εισαγωγή του νέου Implanon (Implanon NXT) και θα περιλαμβάνει πρόταση σχεδίου διαχείρισης κινδύνου για το Implanon NXT.
- Ο ΚΑΚ θα καταρτίσει περαιτέρω ενημερωτικό και συμβουλευτικό υλικό για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και τις γυναίκες όσον αφορά τη συχνότητα των διαταραχών της εμμήνου ρύσεως που ενδέχεται να επέλθουν κατά τη διάρκεια χρήσης του Implanon. Το υλικό αυτό μπορεί να παρέχεται στις γυναίκες ενόσω ακόμη διερευνούν το ενδεχόμενο χρήσης του Implanon ως μεθόδου αντισύλληψης.

Τα συναφή μέρη των προαναφερόμενων δραστηριοτήτων πρέπει να συμπεριληφθούν σε πρόταση σχεδίου ελαχιστοποίησης κινδύνων που θα υποβληθεί από τον ΚΑΚ εντός τριών μηνών. Επιπλέον, στην έκθεση του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου πρέπει να συμπεριληφθούν τα ακόλουθα ζητήματα:

- Στο πρόγραμμα ενεργού παρακολούθησης θα ζητείται το σωματικό βάρος τη στιγμή της αφαίρεσης, σε περιπτώσεις πρόωρης αφαίρεσης (περιλαμβανομένης της περίπτωσης κύησης).
- Ενημέρωση σχετικά με τις αιμορραγίες στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ και στο φύλλο οδηγιών χρήσης όπως προτείνεται στο σχέδιο επισήμανσης του ΚΑΚ.

Εκτιμώντας ότι

- τα προφανή οφέλη συνίστανται στη μακρά διάρκεια χρήσης και στην απουσία προβλημάτων συμμόρφωσης
- η ορθή εισαγωγή αποτελεί απλή διαδικασία και ότι τα προβλήματα IRRE μπορούν να προληφθούν ή να περιοριστούν μέσω της συμμόρφωσης προς τις ενημερωμένες οδηγίες και το υλικό κατάρτισης,
- δεν έχουν εντοπιστεί ενδείξεις αυξημένου κινδύνου καρκίνου του μαστού,
- οι διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου δεν πρέπει να θεωρηθούν σοβαρό ζήτημα υγείας,
- το Implanon αποτελεί αποδεδειγμένα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης –στις παχύσαρκες γυναίκες επίσης– παρά τη χαμηλή δόση,

η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας για το Implanon, για τις οποίες η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα III.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Η ισχύουσα Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, η επισήμανση και το φυλλο οδηγιών χρήσης, είναι οι τελικές εκδόσεις οι οποίες επιτυγχάνθηκαν κατά τη διαδικασία Συντονισμού της συλλογικής δράσης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΟΡΟΙ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι αρμόδιες εθνικές αρχές, υπό τον συντονισμό του κράτους μέλους αναφοράς, διασφαλίζουν ότι οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πρέπει να πληρούν τους ακόλουθους όρους:

Η ανανέωση θα χορηγηθεί για διάστημα 5 ετών υπό τους ακόλουθους όρους:

- Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα συνεχίσει την υποβολή των ετήσιων *περιοδικών* ενημερωμένων εκθέσεων για την ασφάλεια (PSUR).
- Ο ΚΑΚ θα εξακολουθήσει την υποβολή των εξαμηνιαίων αναφορών όλων των ανεπιθύμητων κυήσεων και προβλημάτων εισαγωγής/αφαίρεσης (IRRE) κατά την ακόλουθη 5ετή περίοδο ανανέωσης.
- Με την εξαμηνιαία αναφορά IRRE, ο ΚΑΚ θα συνυποβάλει τα τελευταία αποτελέσματα του εν εξελίξει προγράμματος ενεργού παρακολούθησης (AMP) στις ΗΠΑ.
- Ο ΚΑΚ θα υποβάλει το 2009 αίτηση για τροποποίηση τύπου II, η οποία θα αφορά την εισαγωγή του νέου Implanon (Implanon NXT) και θα περιλαμβάνει πρόταση σχεδίου διαχείρισης κινδύνου για το Implanon NXT.
- Ο ΚΑΚ θα καταρτίσει περαιτέρω ενημερωτικό και συμβουλευτικό υλικό για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και τις γυναίκες όσον αφορά τη συχνότητα των διαταραχών της εμμήνου ρύσεως που ενδέχεται να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια χρήσης του Implanon. Το υλικό αυτό μπορεί να παρέχεται στις γυναίκες ενόσω ακόμη διερευνούν το ενδεχόμενο χρήσης του Implanon ως μεθόδου αντισύλληψης.

Τα συναφή μέρη των προαναφερόμενων δραστηριοτήτων πρέπει να συμπεριληφθούν σε πρόταση σχεδίου ελαχιστοποίησης κινδύνων που θα υποβληθεί από τον ΚΑΚ εντός τριών μηνών. Επιπλέον, στην έκθεση του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου πρέπει να συμπεριληφθούν τα ακόλουθα ζητήματα:

- Στο πρόγραμμα ενεργού παρακολούθησης θα ζητείται το σωματικό βάρος τη στιγμή της αφαίρεσης, σε περιπτώσεις πρόωρης αφαίρεσης (περιλαμβανομένης της περίπτωσης κύησης).
- Ενημέρωση σχετικά με τις αιμορραγίες στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ και στο φύλλο οδηγιών χρήσης, όπως προτείνεται στο σχέδιο επισήμανσης του ΚΑΚ.