

I. MELLÉKLET

**MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-DÓZIS,
ALKALMAZÁSI MÓD, FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI A
TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosult</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés (Név)</u>	<u>Hatás-erősség</u>	<u>Gyógyszer-forma</u>	<u>Alkalmazás mód</u>
Ausztria	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Hollandia		Implanon - Implantat	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás
Belgium	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Hollandia		Implanon	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás
Csehország	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Hollandia		Implanon	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás
Dánia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Hollandia		Implanon	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás
Finnország	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Hollandia		Implanon	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás
Franciaország	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Franciaország		Implanon	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás
Németország	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Németország		Implanon	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosult</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés (Név)</u>	<u>Hatás-erősség</u>	<u>Gyógyszer-forma</u>	<u>Alkalmazás mód</u>
Magyarország	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Hollandia		Implanon	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás
Izland	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Hollandia		Implanon	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás
Írország	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Írország		Implanon 68 mg implant	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás
Olaszország	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Hollandia		Implanon	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás
Luxemburg	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Hollandia		Implanon	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás
Málta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Egyesült Királyság		Implanon	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás
Hollandia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Hollandia		Implanon 68 mg	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosult</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés (Név)</u>	<u>Hatás-erősség</u>	<u>Gyógyszer-forma</u>	<u>Alkalmazás mód</u>
Norvégia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Hollandia		Implanon	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás
Portugália	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Portugália		Implanon	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás
Szlovákia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Hollandia		Implanon	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás
Spanyolország	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona Spanyolország		Implanon	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás
Svédország	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Hollandia		Implanon	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás
Egyesült Királyság	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Egyesült Királyság		Implanon	68 mg	Implantátum	Subcutan alkalmazás

II. MELLÉKLET
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

AZ IMPLANON Tudományos Értékelésének Átfogó Összegzése

Az Implanon egy biológiai úton nem lebomló, hosszú hatástartalmú, kizárólag progesztogént tartalmazó fogamzásgátló implantátum, amelyet a bőr alá ültetnek. A javallat szerinti használati időtartam 3 év. Az implantátum egyetlen, 4 cm hosszú és 2 mm átmérőjű pálcika, amely 68 mg etonogesztrelt (ENG) tartalmaz, etilén-vinil-acetát (EVA) kopolimerből álló mátrixban diszpergálva. Az Implanon által kibocsátott ENG-adag röviddel a beültetés után 60–70 µg/nap adagnak felel meg, és a második év elejétől körülbelül 40 µg/nap adagra, a 3. év végére pedig körülbelül 25–30 µg/nap adagra csökken. Az Implanon fogamzásgátló hatása elsősorban a peteérés gátlása révén valósul meg. Az Implanont az EU-ban kölcsönös elismerési eljárás keretében engedélyezték, amelyben Hollandia (NL) volt a referencia tagállam, és 1998 óta a „fogamzásgátlás” javallattal forgalmazzák. Az Implanon forgalomba hozatali engedélyének első európai megújítása eredményesen fejeződött be 2003-ban. 2008 júliusáig világszerte körülbelül 5 millió Implanon implantátumot értékesítettek. A második európai megújítást 2007 szeptemberében indították, amelyben az EU tagállamainak túlnyomó része egyetértett azzal, hogy a haszon/kockázat profil továbbra is pozitív, és támogatták a referencia tagállam arra irányuló javaslatát, hogy az engedélyt további 5 évre újítsák meg. Az ellenvetéssel élő, érintett tagállamok azonban – amelyek a második megújítást nem tartották elfogadhatónak – több aggályt felvetettek. A kérdést a CMD(h) elé utalták, és a referencia tagállam értékelést készített. Mivel a 60. napig nem született megállapodás, az eljárást a CHMP-hez utalták. A CHMP megvizsgálta a dokumentációt és a rendelkezésre álló adatokat, beleértve az ellenvetéssel élő, érintett tagállamok által felvetett kérdéseket.

A CHMP úgy vélte, hogy a beültetéssel, elmozdulással és eltávolítással kapcsolatos események (ezek összefoglaló neve IRRE) alacsony és csökkenő gyakorisággal fordulnak elő. Alapvető fontosságú – és egyben magától értetődőnek kellene lennie –, hogy bárki, aki beültetést/eltávolítást végez, jól képzett és jártas legyen az ilyen eljárások terén, mivel a helytelen beültetés eltávolítási problémákhoz vezet. A CHMP úgy véli, hogy a helyes beültetés egyszerű eljárás, és az IRRE problémák a naprakész útmutatások és képzési anyagok betartásával megelőzhetők vagy csökkenthetők. A forgalomba hozatali engedély jogosultját felkérték, hogy számoljon be az IRRE-k Egyesült Államokban végzett aktív nyomon követő programjának eredményeiről. Mivel az egyesült államokbeli aktív nyomon követő program nem terjed ki az új készítményre (Implanon NXT), a forgalomba hozatali engedély jogosultját arra is felkérték, hogy a kockázatkezelési terv részeként gondosan kövesse nyomon az új készítmény bevezetését és teljesítményét.

A CHMP tudomásul vette az elégtelen számú jelentés kérdését, ám úgy vélte, hogy az emlőrák fokozott kockázatára utaló esetleges jelzéseket azonosították. A megfigyelt és a várt esetek száma közötti különbség jelentős, és nem valószínű, hogy pusztán a jelentések elégtelen számával magyarázható. Így a fokozott kockázat lehetőségét a forgalomba hozatali követő ilyen adatok nem támasztják alá. Ezenfelül a feltételezések szerint az elégtelen jelentés mértéke az Implanon esetében alacsonyabb, mint általában véve a gyógyszer-mellékhatásról szóló spontán jelentések esetén, ezért a CHMP ezért nem gondolja úgy, hogy az Implanon használói körében az emlőrákra vonatkozó spontán jelentések mellékhatásra utaló új jelzést vetnének fel. Ez az információ már szerepel az alkalmazási előírás 4.4. pontjában, és azt elegendőnek tekintik.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja összegyűjtötte a rendelkezésre álló, idevágó vizsgálatok adatait, és összességében a kizárólag progesztogént alkalmazó fogamzásgátló (POC), illetve az emlőrák kockázata közötti összefüggésre vonatkozó epidemiológiai adatok ritkák, és leginkább az injektálható DMPA alkalmazására vonatkoznak. A legtöbb adat tehát az injektálható POC-ra vonatkozik, más POC-kkal kapcsolatban kevés, az Implanonnal kapcsolatban pedig semmilyen adat nem áll rendelkezésre. Elismerték, hogy a hozzáférhető vizsgálatoknak megvannak a korlátaik, pl. a kizárólag progesztogént tartalmazó tablettákkal fennálló összefüggésre vonatkozó adatok hiánya, az alacsonyabb kockázati összefüggések vizsgálatára vonatkozó korlátozott hatáskör, továbbá az implantátumok hatásainak vizsgálatával kapcsolatos jelentős adatok hiánya. Egy progesztogént kibocsátó, fogamzásgátló méhen belüli eszköz (Mirena) jelenleg zajló, eset-kontroll vizsgálat időközi elemzésének adatai némi jelentőséggel bírnak (ICPE ülés jelentése, 2008). Bár a Mirena igen alacsony adagban bocsát ki levonogesztrelt, úgy tűnik, hogy az adatok az implantátumokra nézve is mérvadóak. Ennek oka, hogy a Mirena fiatal nőknél folyamatos és hosszan tartó, szisztémás progesztogén-expozícióhoz vezet. Az időközi elemzés nem támasztja alá a vizsgálat arra vonatkozó

hipotézisét, hogy a készítmény az emlőrák kockázatára hátrányos hatást gyakorol. A vizsgálat a vizsgálati populáció életkora szerinti korrekciót alkalmaz, ami lehetővé teszi az összehasonlítást az Implanon használó populációval, és ezért e vizsgálat végleges eredményei az Implanon szempontjából is mérvadók lesznek.

A CHMP összegzésként egyetértett abban, hogy jelenleg nincs megbízható bizonyíték arra, hogy fiatal nőknél az Implanonból eredő expozíció és az emlőrák fokozott kockázata között összefüggés állna fenn. A Mirena vizsgálat végleges eredményeit lényegesnek tekintették, és azokat az Implanon biztonságosságának értékelésekor figyelembe kell venni. Az egyesült államokbeli aktív nyomon követő programban az emlőrákos betegeknél az Implanon eltávolítására vonatkozó jelentések valószínűleg értékes információt fognak nyújtani, az esetek várhatóan viszonylag teljes készlete alapján. A Mirena vizsgálatot és az egyesült államokbeli aktív nyomon követő program jelentéseit be kell illeszteni a naprakész kockázatkezelési tervbe. A CHMP véleménye az, hogy az Implanon használók körében az emlőrákra vonatkozóan végzett új epidemiológiai vizsgálat jelenleg nem indokolt.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy a vérzési rendellenességekre a kizárólag progesztogént alkalmazó módszerek mindegyikénél lehet számítani, különösen azoknál, amelyek a peteérést gátolják. Ez jól ismert, és néha a módszer megszakításának oka. Ugyanakkor – noha a vérzések gyakran nem kiszámíthatók – sok nő arról számol be, hogy az epizódok gyakorisága és a vérzés összes napjának száma a rendes menstruációs mintáikhoz képest csökkent. A teljes vérvesztéséget illetően szinte az összes nő csökkenést tapasztal, még azok is, akiknél a vérzés napjainak száma nő. Így a nők a vérzés jellemzőivel kapcsolatban valójában jótékony hatást tapasztalnak, bár a kiszámíthatatlanság továbbra is problémát jelenthet néhányuk számára. A CHMP úgy véli, hogy a vérzési jellemzők zavarát nem kell súlyos egészségi problémának tekinteni, mivel azok a kezelés megszakítását követően azonnal megszűnnek, és a nőkre nézve semmilyen ismert egészségügyi kockázat nem társul hozzájuk. Minden tapasztalat azt mutatja, hogy a módszer megkezdése előtt végzett alapos tájékoztatás és tanácsadás, és a használat során alkalmazott tanácsadás és vérzési napló fontos a hosszú távú elfogadhatóság, illetve a kezelési utasítások hosszú távú betartása szempontjából. Hasonlóképpen nem tekintendő súlyos következménynek, ha az Implanon szabálytalan vérzés miatt eltávolítják, mivel az Implanon eltávolításával járó „sebészi beavatkozás” minimálisnak ítéendő, amelyhez 0,5–1 cm-es bőrbemetszés szükséges, az implantátum pedig ezt követően könnyen eltávolítható. Jóváhagyták a forgalomba hozatali engedély jogosultjának azt a javaslatát, hogy a 4.8. pontban szereplő, a vérzésre vonatkozó adatokat az új, egyesült államokbeli adatokkal frissítsék, és tökéletesítsék a vérzési jellemzőkről szóló tájékoztató anyagot.

A CHMP álláspontja az volt, hogy az EU-ban az írásos beleegyező nyilatkozat olyan készítményekre vonatkozik, amelyekhez megállapítottan súlyos kockázatok társulnak, és az Implanonra – a széles körben alkalmazott különböző fogamzásgátló módszerek egyikére – vonatkozó beleegyező nyilatkozatra irányuló kérés bevezetése indokolatlan, és olyan kockázatot jelezne erőteljesen, amely nyilvánvalóan nem áll fenn.

Bármely fogamzásgátló módszer fő előnye a hatásosság, és a CHMP úgy ítélte meg, hogy az Implanon kiváló hatásosságot mutat, csökkenés jelét sem a használat 3. éve, sem pedig nagy testtömegű nők esetében nem mutatja, és az alkalmazási előírásban a hatásossággal és testtömeggel kapcsolatos jelenlegi szöveg megfelelő. Egyetlen fogamzásgátló módszer nem tudja minden időben az összes követelményt teljesíteni, és ezért a jelek szerint módszerek széles körére van szükség, hogy minden egyes nő megtalálja az aktuális igényeihez illő módszert. Az implantátumok nagy előnye, hogy nincs probléma a kezelési utasítások betartásával, sem a fogamzásgátló hatékonyságot hátrányosan befolyásoló emésztőszervi panaszokkal, míg a szabálytalan vérzés hátrányai a peteérést gátló, kizárólag progesztogént alkalmazó folyamatos módszer esetén fennállnak. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az Implanon fogamzásgátló hatásossága meghaladja az egyéb hormonális fogamzásgátlókat, és az Implanon esetében megállapított Pearl-indexek szignifikánsan alacsonyabbak, mint más szisztémás hormonális fogamzásgátlók esetében, és nyilvánvalóan alacsonyabbak, mint a kombinált, szájon át alkalmazott fogamzásgátlók indexei, különösen azért, mert ezeknél fennáll a kezelési utasítások betartásának elmulasztása és az emésztőszervi panaszok lehetősége. A CHMP következtetésként úgy véli, hogy az Implanon hatásos fogamzásgátló módszer, amellyel kapcsolatban nem merülnek fel nyilvánvaló biztonsági aggályok, és az Implanon haszon/kockázat aránya kedvező. A CHMP örömmel veszi az e kérdéssel kapcsolatban az egyesült államokbeli aktív nyomon követő

programból származó későbbi, kiegészítő adatokat, különösen a túlsúlyos nőknél megfigyelt hatásosságra vonatkozó adatokat.

A CHMP véleménye a kérelemben szereplő adatok mérlegelését követően az, hogy e gyógyszer biztonságos és hatásos alkalmazásához további kockázatminimalizáló tevékenységekre van szükség. A kockázatkezelési tervet 3 hónapon belül benyújtják a referencia tagállamnak, és abban szerepelnek majd a forgalomba hozatali engedély megújításának feltételeiben szereplő tevékenységek.

A VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA

A CHMP következtetésként úgy véli, hogy az Implanon hatásos fogamzásgátló módszer, amellyel kapcsolatban nem merülnek fel nyilvánvaló biztonsági aggályok, és véleménye szerint az Implanon haszon/kockázat profilja kedvező.

A CHMP a referencia tagállam által korábban benyújtott forgalomba hozatali engedély megújítására vonatkozó feltételekre a következőket javasolja:

A megújítás 5 évre szól, az alábbi feltételekkel:

- A forgalomba hozatali engedély jogosultja 12 havonta továbbra is időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést (PSUR) nyújt be.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultja a következő, 5 éves megújítási időszakban 6 havonta továbbra is jelentést nyújt be az összes nem kívánt terhességről, valamint a beültetéssel/eltávolítással kapcsolatos problémákról (IRRE).
- A forgalomba hozatali engedély jogosultja a 6 havonta benyújtott IRRE-jelentéssel együtt benyújtja az Egyesült Államokban folyamatban levő, aktív nyomon követő program legfrissebb eredményeit is.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultja az új Implanon (Implanon NXT) bevezetése érdekében 2009-ben II. típusú módosítás iránti kérelmet nyújt be. Az Implanon NXT-re vonatkozó kockázatkezelési tervre irányuló javaslat e módosítás részét fogja képezni.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultja további tájékoztató és tanácsadó anyagokat fog kidolgozni az egészségügyi szakemberek és a nők számára az Implanon használata során esetleg tapasztalt vérzési jellemzőkről; ezt akkor ismertethetik az érintett nővel, amikor fogamzásgátlás céljára az Implanon alkalmazását mérlegeli.

A fent említett tevékenységek lényegi részeit szerepeltetni kell a kockázatkezelési tervre vonatkozó javaslatban, amelyet a forgalomba hozatali engedély jogosultja három hónapon belül benyújt. Emellett az alábbi kérdéseket kell szerepeltetni a kockázatkezelési tervre irányuló javaslatban:

- Az aktív nyomon követő programban idő előtti eltávolítás esetén (a terhességet is ideértve) dokumentálják az eltávolításkor érvényes testtömeget.
- Az alkalmazási előírás 4.8. pontjában és a betegtájékoztatóban – a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt címkeszöveg-tervezet szerint – naprakész tájékoztatás szerepel a vérzésről.

Mivel:

- nyilvánvaló előny a hosszan tartó alkalmazás és az, hogy nincs probléma a kezelési utasítások betartásával kapcsolatban,
- a helyes beültetés egyszerű eljárás, és az IRRE problémák a naprakész útmutatások és képzési anyagok betartásával megelőzhetők vagy csökkenthetők,
- az emlőrák fokozott kockázatának semmilyen jelét nem azonosították,
- a vérzési jellemzők zavarai nem tekintendők súlyos egészségi problémának,
- az Implanon kis adagja ellenére hatásos fogamzásgátló módszernek bizonyult, túlsúlyos nőknél is,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek megújítását, amelyek tekintetében az Implanonra vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.

III. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Az érvényes alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a koordinációs csoport által lefolytatott eljárás során kialakult végső változat.

IV. MELLÉKLET

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGÚJÍTÁSÁNAK FELTÉTELEI

A referencia tagállam által koordinált nemzeti illetékes hatóságok gondoskodnak arról, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjai teljesítsék az alábbi feltételeket:

A megújítás 5 évre szól, az alábbi feltételekkel:

- A forgalomba hozatali engedély jogosultja 12 havonta továbbra is időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést (PSUR) nyújt be.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultja a következő, 5 éves megújítási időszakban 6 havonta továbbra is jelentést nyújt be az összes nem kívánt terhességről, valamint a beültetéssel/eltávolítással kapcsolatos problémákról (IRRE).
- A forgalomba hozatali engedély jogosultja a 6 havonta benyújtott IRRE-jelentéssel együtt benyújtja az Egyesült Államokban folyamatban levő, aktív nyomon követő program legfrissebb eredményeit is.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultja az új Implanon (Implanon NXT) bevezetése érdekében 2009-ben II. típusú módosítás iránti kérelmet nyújt be. Az Implanon NXT-re vonatkozó kockázatkezelési tervre irányuló javaslat e módosítás részét fogja képezni.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultja további tájékoztató és tanácsadó anyagokat fog kidolgozni az egészségügyi szakemberek és a nők számára az Implanon használata során esetleg tapasztalt vérzési jellemzőkről; ezt akkor ismertethetik az érintett nővel, amikor fogamzásgátlás céljára az Implanon alkalmazását mérlegeli.

A fent említett tevékenységek lényegi részeit szerepeltetni kell a kockázatkezelési tervre vonatkozó javaslatban, amelyet a forgalomba hozatali engedély jogosultja három hónapon belül benyújt. Emellett az alábbi kérdéseket kell szerepeltetni a kockázatkezelési tervre irányuló javaslatban:

- Az aktív nyomon követő programban idő előtti eltávolítás esetén (a terhességet is ideértve) dokumentálják az eltávolításkor érvényes testtömeget.
- Az alkalmazási előírás 4.8. pontjában és a betegtájékoztatóban – a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt címkeszöveg-tervezet szerint – naprakész tájékoztatás szerepel a vérzésről.