

LISA I

**RAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMI, TUGEVUSE, MANUSTAMISTEE, MÜÜGILOA
HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamistee</u>
Austria	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Holland		Implanon - Implantat	68 mg	Implantaat	Subkutaanne
Belgia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subkutaanne
Tšehhi Vabariik	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subkutaanne
Taani	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subkutaanne
Soome	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subkutaanne
Prantsusmaa	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Prantsusmaa		Implanon	68 mg	Implantaat	Subkutaanne
Saksamaa	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Saksamaa		Implanon	68 mg	Implantaat	Subkutaanne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamistee</u>
Ungari	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subkutaanne
Island	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subkutaanne
Iirimaa	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Iirimaa		Implanon 68 mg implant	68 mg	Implantaat	Subkutaanne
Itaalia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subkutaanne
Luksemburg	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subkutaanne
Malta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Ühendkuningriik		Implanon	68 mg	Implantaat	Subkutaanne
Holland	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon 68 mg	68 mg	Implantaat	Subkutaanne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamistee</u>
Norra	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subkutaanne
Portugal	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Portugal		Implanon	68 mg	Implantaat	Subkutaanne
Slovaki Vabariik	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subkutaanne
Hispaania	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona Hispaania		Implanon	68 mg	Implantaat	Subkutaanne
Rootsi	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subkutaanne
Ühendkuningriik	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Ühendkuningriik		Implanon	68 mg	Implantaat	Subkutaanne

II LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

IMPLANONI TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Implanon on biolagunematu pikatoimeline ainult progestageeni sisaldav naha alla paigaldatav kontratseptiivimplantaat. Näidustatud kasutusperiood on 3 aastat. Implantaat on 4 cm pikkune ja 2 mm läbimõõduga varras, mis sisaldab 68 mg etonogestreeli (ENG) dispergeerituna etüleenvinüülatsetaadi (EVA) kopolümeermaatriksisse. Implanonist vabanev ENG annus on vahetult pärast paigaldamist 60–70 µg ööpäevas, väheneb teise aasta alguseks annuseni ligikaudu 40 µg ööpäevas ja kolmanda aasta lõpuks annuseni ligikaudu 25–30 µg ööpäevas. Implanoni kontratseptiivne toime seisneb eelkõige ovulatsiooni pärssimises. Implanonile anti Euroopa Liidus müügiluba vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu, milles viiteliikmesriik oli Madalmaad, ning ravimit on turustatud alates 1998. aastast näidustusega „kontratseptsioon”. Implanoni Euroopa müügiluba pikendati esimest korda edukalt 2003. aastal. Juuliks 2008 oli kogu maailmas kokku müüdud ligikaudu 5 miljonit Implanoni implantaati. Euroopa müügiluba teine pikendamismenetlus algas 2007. aastal ja selles nõustus enamik Euroopa Liidu liikmesriike, et ravimi kasulikkuse ja riski suhte profiil on jätkuvalt positiivne, ning toetas viiteliikmesriigi soovitusi pikendada Implanoni müügiluba 5 aasta võrra. Samas tõstatas üks müügiluba teisele pikendamisele vastu olev asjaomane liikmesriik mitmeid küsimusi. Asi esitati inimravimite komitee vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühmale ning viiteliikmesriik viis läbi hindamise. Et menetluse 60. päevaks kokkulepet ei saavutatud, esitati asi menetlemiseks inimravimite komiteele. Inimravimite komitee hindas toimikut ja olemasolevaid andmeid, sealhulgas pikendamisele vastu olnud asjaomase liikmesriigi tõstatatud küsimusi.

Inimravimite komitee leidis, et implantaadi paigaldamise, liikumise ja eemaldamisega seonduv probleeme harva ja neid esineb üha harvemini. Otsustava tähtsusega – ja iseenesest mõistetav – peaks olema see, et igal isikul, kes eemaldab või paigaldab implantaati, peab olema protseduuri tegemise asjakohane väljaõpe ja kogemus, sest vale paigaldus tingib probleeme eemaldamisel. Inimravimite komitee on seisukohal, et õige paigaldamine on lihtne protseduur ning et implantaadi paigaldamise, liikumise ja eemaldamise probleeme saab ennetada või vähendada, kui järgida ajakohaseid juhendeid ja koolitusmaterjale. Müügiluba hoidjal paluti esitada implantaadi paigaldamise, liikumise ja eemaldamise probleemide USA aktiivse seire programmi tulemused. Et USA seireprogramm ei hõlma uut paigaldusvahendit (Implanon NXT), tuleb müügiluba hoidjal riskijuhtimisprogrammi osana tähelepanelikult jälgida ka uue paigaldusvahendi turustamist ja toimimist.

Inimravimite komitee tunnistas probleemi, et teatatakse vähem juhtumeid, kui neid tegelikult esineb, kuid leidis, et ei ole tuvastatud tõendeid, mis osutaksid rinnavähi esinemissageduse suurenemisele. Täheldatud ja eeldatud juhtumite arvu erinevus on oluline ning seda ei saa seletada ainult teatamata jätmisega. Turustusjärgsed andmed ei toeta seega liigse riski võimalust. Lisaks leitakse, et juhtudest teatamata jätmise määr on Implanoni korral väiksem kui kõrvalnähtudest spontaanse teatamise korral üldiselt, ning seetõttu ei leia inimravimite komitee, et spontaanselt esitatud teated rinnavähi esinemise kohta Implanoni kasutajatel tähendaksid põhjust osutada uuele kõrvalnähtule. Ravimi omaduste kokkuvõtte jaotises 4.4 juba esitatud teavet peetakse piisavaks.

Müügiluba hoidja on kogunud kokku olemasolevate asjaomaste uuringute andmed. Üldiselt on epidemioloogilised andmed ainult progestageeni sisaldava kontratseptiivi ja rinnavähiriski seoste kohta harvad ning käsitlevad peamiselt süstitava DMPA kasutamist. Seega kehtib enamik andmeid ainult progestageeni sisaldava süstitava kontratseptiivi kohta, muude ainult progestageeni sisaldavate kontratseptiivide kohta on vähe andmeid ja Implanoni kohta andmed puuduvad. Tunnistatakse, et olemasolevad uuringuandmed on piiratud, näiteks puuduvad andmed seoste kohta ainult progestageeni sisaldavate suukaudsete kontratseptiividega, alarühmades on riskide uurimise võimalused piiratud ning ei anna tähenduslikke andmeid implantaadi toime uurimiseks. Teataval määral on asjakohased progestageeni vabastava emakasisese vahendi (Mirena) hetkel toimuva juhukontrolli uuringu vaheanalüüsi andmed (IPCE kohtumise aruanne, 2008). Kuigi Mirena vabastab levonorgestreeli väga väikeses annuses, näivad andmed asjakohased ka implantaatide jaoks – seda põhjusel, et Mirena kasutamisel on noortel naistel pidev ja pikaajaline kokkupuude progestageeniga. Vaheanalüüsi andmed ei toeta uuringu hüpoteesi rinnavähiriski kui kõrvaltoime kohta. Uuring sisaldab parandit uuritava populatsiooni vanuse alusel, võimaldades võrdlust Implanoni kasutava populatsiooniga, mille tõttu on kõnealuse uuringu lõpptulemused asjakohased ka Implanoni korral.

Kokkuvõttes nõustus inimravimitee komitee asjaoluga, et käesoleval ajal puuduvad noorte naiste kohta kindlad andmed Implanoniga kokkupuute ja suurema rinnavähiriski vahelise seose kohta. Mirena uuringu andmed hinnati asjakohaseks ja need peaksid aitama kaasa Implanoni ohutuse hindamisele. Lisaks peaksid USA aktiivse seire programmi aruanded Implanoni eemaldamise kohta rinnavähiga patsientidelt tõenäoliselt andma väärtuslikku teavet, mis pärineb suhteliselt täielikuks peetavatest haiguslugudest. Mirena uuringu andmed ja USA aktiivse seire programmi aruanded tuleb lisada ajakohastatud riskijuhtimiskavasse. Inimravimitee komitee on seisukohal, et praegu ei ole õigustatud Implanoni kasutajate rinnavähiriski käsitleva uue epidemioloogilise uuringu läbiviimine. Inimravimitee komitee leidis, et ebaregulaarset veritsust võib eeldada kõigi ainult progestageeni sisaldavate meetodite, eriti ovulatsiooni pärssivate meetodite korral. See on hästi teada asjaolu ja mõnikord põhjus, miks meetodi kasutamine katkestatakse. Kuid vaatamata sellele, et veritsus toimub sageli korrapäraselt, on paljud naised teatanud veritsemisjuhtude sageduse ja veritsuspäevade koguarvu vähenemisest, võrreldes nende tavapärase menstruatsiooniga. Peaaegu kõikidel naistel väheneb üldine kaotatud verekogus, isegi neil, kellel veritsuspäevade arv kasvab. Seega on paljude naiste jaoks tegelikult veritsuse muutus positiivne, kuigi veritsuse ettearvamatus võib jääda osade jaoks probleemiks. Inimravimitee komitee on seisukohal, et veritsushäireid ei peaks pidama raskeks terviseprobleemiks, sest need kaovad kohe pärast ravimi manustamise katkestamist ning nendega ei seonu naiste jaoks ühtki teadaolevat terviseriski. Kõik kogemused näitavad, et põhjalik teavitamine ja nõustamine enne meetodi alustamist, samuti toetav nõustamine ja veritsemispäeviku pidamine kasutamisel on olulised meetodi pikemas perspektiivis aktsepteerimiseks ja selle järgimiseks. Ühtlasi ei peaks Implanoni eemaldamist korrapäraselt veritsemise tõttu pidama raskeks tagajärjeks, sest Implanoni eemaldamiseks vajalik kirurgiline sekkumine on minimaalne, nõudes 0,5–1 cm pikkust pindmist nahalõiget, mille kaudu saab implantaadi hõlpsasti eemaldada. Toetati müügiloa hoidja ettepanekut ajakohastada veritsust käsitlevat teavet jaotises 4.8 uute USA andmetega ja parandada teabematerjali veritsussageduse kohta.

Inimravimitee komitee oli seisukohal, et saadud tabel põhinev kirjalik nõusolek seostub Euroopa Liidus toodetega, mille korral on tuvastatud suured terviseriskid, ning et saadud tabel põhineva kirjaliku nõusoleku kehtestamise vajadus laialdaselt kasutusel oleva kontratseptiivvahendi Implanoni korral ei ole õigustatud ja osutaks liialt riskidele, mida kindlasti ei esine.

Mis tahes kontratseptiivvahendi peamine kasulikkus seisneb vahendi efektiivsuses ning inimravimitee komitee leidis, et Implanoni efektiivsus on suurepärane, see ei näita vähenemise märke ei kolmandal kasutusaastal ega ka ülekaaluliste naiste korral ning et efektiivsust ja kehakaalu käsitlev ravimi omaduste kokkuvõtte praegune tekst on asjakohane. Üksainus kontratseptiivmeetod ei saa vastata korraga kõigile vajadustele, mille tõttu on vaja suurt valikut meetodeid, et iga naine leiaks meetodi, mis vastab kõige paremini tema hetkevajadustele. Implantaatide suur eelis on see, et ravimi võtmise korrapärasus või gastrointestinaalhäired ei vähenda kontratseptiivi efektiivsust; puudus samas on korrapäraselt veritsemine, mis esineb kõigi pidevatoimeliste ainult progestageeni sisaldavate ovulatsiooni pärssivate kontratseptiivmeetodite korral. Inimravimitee komitee jõudis seisukohale, et Implanoni kontratseptiivne efektiivsus on suurem kui teistel hormoonkontratseptiividel ja et Pearl indeks on Implanoni korral märkimisväärselt väiksem kui muude süsteemsete hormoonkontratseptiivide korral ning kindlasti madalam kui kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide korral – eelkõige arvestades seda, et viimaste korral esineb ravimi võtmise korrapärasuse või gastrointestinaalhäiretega seonduvaid probleeme. Kokkuvõtteks leiab inimravimitee komitee, et Implanon on tõhus kontratseptiivne meetod, millel puuduvad ilmsed terviseriskid, ning et Implanoni kasulikkuse ja riski suhe on soodne. Tervitatav oleks selles küsimuses USA aktiivse seire programmist lisaandmete, eelkõige rasvunud naisi käsitlevate andmete saamine.

Inimravimitee komitee leidis pärast taotluses esitatud andmete kaalumist, et ravimi ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks on vaja täiendavaid riskide vähendamise meetmeid. Riskijuhtimiskava esitatakse viiteliikmesriigile kolme kuu jooksul ja sisaldab müügiloa pikendamise tingimustes esitatud meetmeid.

ARVAMUSE PÕHJENDUSED

Kokkuvõtteks leiab inimravimite komitee, et Implanon on efektiivne kontratseptiivmeetod, millel puuduvad ilmsed terviseriskid, ning et Implanoni kasulikkuse ja riski suhe on soodne.

Inimravimite komitee otsustas koostada ettepaneku, et viiteliikmesriigi poolt esitatud müügiloa pikendamise taotlus rahuldatakse järgmistel tingimustel.

Müügiluba pikendatakse viieks aastaks järgmistel tingimustel:

- Müügiloa hoidja jätkab iga 12 kuu järel perioodiliste perioodilise uusimate ohutusandmete aruande esitamist.
- Müügiloa hoidja jätkab järgmiseks 5 aastaks pikendatud müügiloa kehtivuse jooksul iga 6 kuu järel aruannete esitamist soovimatute raseduste ja paigaldamise/eemaldamise probleemide kohta.
- Koos iga 6 kuu järel esitatava paigaldamise/eemaldamise probleemide aruandega raportiga esitab müügiloa hoidja USAs toimuva aktiivse seire programmi uusimad tulemused.
- Müügiloa hoidja esitab 2009. aastal II tüüpi muudatuse taotluse uue Implanoni (Implanon NXT) turustamise alustamiseks. Implanon NXT riskijuhtimiskava ettepanek on muudatuse osa.
- Müügiloa hoidja töötab tervishoiuspetsialistidele ja naistele välja täiendavad teabe- ja nõustamismaterjalid Implanoni kasutamise ajal esineda võiva veritsuse kohta, et neid saaks anda naistele, kes kaaluvad võimaliku kontratseptiivvahendina Implanoni.

Eespool esitatud meetmete asjakohased osad lisatakse riskijuhtimiskava ettepanekusse, mille müügiloa hoidja esitab kolme kuu jooksul. Peale nende lisatakse riskijuhtimiskava ettepanekusse järgmised punktid:

- Aktiivse seire programmis küsitakse patsiendilt enneaegse eemaldamise korral (sealhulgas raseduse tõttu) kehakaalu.
- Uuendatud andmed veritsuse kohta ravimi omaduste kokkuvõtte jaotises 4.8 ja pakendi infolehes, nagu esitas müügiloa hoidja märgistuse kavandis.

Arvestades, et

- ilmne eelis on pikk kasutusaeg ja ravimi regulaarse manustamise probleemide puudumine;
- õige paigaldamine on lihtne protseduur ning et implantaadi paigaldamise, liikumise ja eemaldamise probleeme saab vältida või vähendada ajakohastatud juhendite ja koolitusmaterjalide järgimisega;
- ei ole tuvastatud rinnavähiriski suurenemise märke;
- veritsushäireid ei tuleks pidada suureks terviseprobleemiks;
- Implanon on osutunud kindlalt tõendatud efektiivseks kontratseptiivmeetodiks – sealhulgas rasvunud naiste jaoks – vaatamata väikesele annusele,

soovitas inimravimite komitee pikendada müügiluba, millele vastav Implanoni ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

Kehtiv ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht on lõplikud versioonid, mis saavutati Koordineerimisrühma menetluse käigus.

IV LISA
MÜÜGILOA PIKENDAMISE TINGIMUSED

Riikide pädevad asutused, mida koordineerib viiteliikmesriik, tagavad, et müügiloa hoidja täidab järgmised tingimused.

Müügiluba pikendatakse viieks aastaks järgmistel tingimustel:

- Müügiloa hoidja jätkab iga 12 kuu järel perioodiliste perioodilise uusimate ohutusandmete aruande esitamist.
- Müügiloa hoidja jätkab järgmiseks 5 aastaks pikendatud müügiloa kehtivuse jooksul iga 6 kuu järel aruannete esitamist soovimatute raseduste ja paigaldamise/eemaldamise probleemide kohta.
- Koos iga 6 kuu järel esitatava paigaldamise/eemaldamise probleemide aruandega raportiga esitab müügiloa hoidja USAs toimuva aktiivse seire programmi uusimad tulemused.
- Müügiloa hoidja esitab 2009. aastal II tüüpi muudatuse taotluse uue Implanoni (Implanon NXT) turustamise alustamiseks. Implanon NXT riskijuhtimiskava ettepanek on muudatuse osa.
- Müügiloa hoidja töötab tervishoiuspetsialistidele ja naistele välja täiendavad teabe- ja nõustamismaterjalid Implanoni kasutamise ajal esineda võiva veritsuse kohta, et neid saaks anda naistele, kes kaaluvad võimaliku kontratseptiivvahendina Implanoni.

Eespool esitatud meetmete asjakohased osad lisatakse riskijuhtimiskava ettepanekusse, mille müügiloa hoidja esitab kolme kuu jooksul. Peale nende lisatakse riskijuhtimiskava ettepanekusse järgmised punktid:

- Aktiivse seire programmis küsitakse patsiendilt enneaegse eemaldamise korral (sealhulgas raseduse tõttu) kehakaalu.
- Uuendatud andmed veritsuse kohta ravimi omaduste kokkuvõtte jaotises 4.8 ja pakendi infolehes, nagu esitas müügiloa hoidja märgistuse kavandis.