

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUDESTA,
ANTOREITISTÄ JA MYYNTELUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Alankomaat		Implanon - Implantat	68 mg	Implantaatti	Ihon alle
Belgia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Alankomaat		Implanon	68 mg	Implantaatti	Ihon alle
Tsekki	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Alankomaat		Implanon	68 mg	Implantaatti	Ihon alle
Tanska	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Alankomaat		Implanon	68 mg	Implantaatti	Ihon alle
Suomi	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Alankomaat		Implanon	68 mg	Implantaatti	Ihon alle
Ranska	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Ranska		Implanon	68 mg	Implantaatti	Ihon alle
Saksa	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Saksa		Implanon	68 mg	Implantaatti	Ihon alle
Unkari	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Alankomaat		Implanon	68 mg	Implantaatti	Ihon alle

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Islanti	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Alankomaat		Implanon	68 mg	Implantaatti	Ihon alle
Irlanti	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Irlanti		Implanon 68 mg implant	68 mg	Implantaatti	Ihon alle
Italia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Alankomaat		Implanon	68 mg	Implantaatti	Ihon alle
Luxemburg	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Alankomaat		Implanon	68 mg	Implantaatti	Ihon alle
Malta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Yhdistynyt kuningaskunta		Implanon	68 mg	Implantaatti	Ihon alle
Alankomaat	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Alankomaat		Implanon 68 mg	68 mg	Implantaatti	Ihon alle
Norja	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Alankomaat		Implanon	68 mg	Implantaatti	Ihon alle

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u> <u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Portugali	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Portugali		Implanon	68 mg	Implantaatti	Ihon alle
Slovakia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Alankomaat		Implanon	68 mg	Implantaatti	Ihon alle
Espanja	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona Espanja		Implanon	68 mg	Implantaatti	Ihon alle
Ruotsi	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Alankomaat		Implanon	68 mg	Implantaatti	Ihon alle
Yhdistynyt kuningaskunta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Yhdistynyt kuningaskunta		Implanon	68 mg	Implantaatti	Ihon alle

LIITE II
TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ IMPLANON-VALMISTEEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA

Implanon on ei-biohajoava, pitkävaikutteinen, pelkästään progestageenia sisältävä ihon alle asetettava ehkäisyimplantti (-sauva). Suositeltu käyttöaika on 3 vuotta. Implantti on 4 cm pitkä yksittäinen sauva, jonka läpimitta on 2 mm ja joka sisältää 68 mg etonogestreelia (ENG) hajautettuna eteenivinyliasetaatti(EVA)kopolymerin matriisissa. Implanonin luovuttama ENG-annos on asettamisen jälkeen 60–70 µg/vrk ja vähenee 40 µg:n päiväannokseen toisen vuoden alkuun mennessä ja noin 25–30 µg:n päiväannokseen kolmannen vuoden lopussa. Implanonin ehkäisyvaikutus saavutetaan ensisijaisesti ovulaation estolla. Implanon hyväksyttiin EU:ssa keskinäisellä tunnustamisenmenettelyllä (MRP), jossa viitejäsenvaltio (RMS) oli Alankomaat, ja sillä on ollut myyntilupa vuodesta 1998 käyttöaiheena *ehkäisy*. Implanonin myyntilupa uusittiin Euroopassa ensimmäisen kerran vuonna 2003. Kaikkiaan maailmassa oli myyty yhteensä 5 miljoonaa Implanon-implanttia heinäkuuhun 2008 mennessä. Toinen myyntiluvan uusiminen Euroopassa käynnistettiin syyskuussa 2007. Siinä enemmistö EU-maista katsoi, että hyöty-riskiprofiili oli edelleen positiivinen, ja tuki viitejäsenvaltion suositusta myyntiluvan uusimisesta toiseksi viideksi vuodeksi. Asianomainen vastustava jäsenvaltio suhtautui kuitenkin varauksellisesti useisiin kysymyksiin eikä pitänyt toista uusimista hyväksyttävänä. Kysymys siirrettiin koordinoitiryhmälle CMD(h) ja viitejäsenvaltio suoritti arvioinnin. Koska 60 päivän aikana ei päästy yksimielisyyteen, asia siirrettiin lääkevalmistekomitealle (CHMP). Se arvioi asiakirjat ja käytettävissä olevat tiedot, mukaan lukien asianomaisen vastustavan jäsenvaltion epäilyt.

Komitea katsoi, että asettamiseen, siirtymiseen ja poistamiseen liittyviä ongelmia (IRRE) tapahtui harvoin ja niiden määrä oli vähenemässä. On tärkeää – ja pitäisi olla itsestään selvää – että jokaisen asetuksia tai poistoja suorittavan pitää olla hyvin koulutettu ja tuntea menettelyt, koska väärät asetukset voivat johtaa ongelmiin poiston yhteydessä. Lääkevalmistekomitea katsoo, että oikea asetus on yksinkertaista ja että IRRE-ongelmat voidaan estää tai niitä voidaan vähentää noudattamalla ajantasaistettuja ohjeita ja opetusmateriaalia. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin raporttoimaan USA:ssa tehdyn IRRE-seurantaohjelman tuloksista. Koska yhdysvaltalaiseen aktiiviseen seurantaohjelmaan ei sisälly uutta asetuslaitetta (Implanon NXT), myyntiluvan haltijaa pyydettiin myös seuraamaan tarkasti uuden asetuslaitteen käyttöönottoa ja toimintaa osana riskienhallintasuunnitelmaa.

Komitea piti raportointia liian vähäisenä mutta ei katsonut, että olisi löydetty merkkejä rintasyövän kasvaneesta riskistä. Ero havaittujen ja odotettavissa olleiden tapausten välillä on merkittävä eikä todennäköisesti selity pelkästään vähäisestä raportoinnista. Siten nämä myyntiintulon jälkeen saadut tiedot eivät tue liiallisen riskin mahdollisuutta. Lisäksi aliraportoinnin tason oletetaan olevan pienempi Implanonilla kuin spontaanin haittavaikutusraportoinnin yleensä; siksi lääkevalmistekomitea ei katso spontaanien raporttien rintasyövästä Implanonin käyttäjillä olevan uusi merkkiä haittavaikutuksesta. Valmisteyhteenvedon osaan 4.4 jo sisältyvien tietojen katsotaan olevan riittävät. Myyntiluvan haltija on kerännyt tiedot saatavilla olevista asiaankuuluvista tutkimuksista, ja kaikkiaan epidemiologiset tiedot pelkästään progestageenia sisältävien ehkäisyvalmisteiden (POC) ja rintasyöpäriskin yhteydestä ovat vähäisiä ja liittyvät lähinnä injektiona annettavan medroksiprogesteroniasetaatin (DMPA) käyttöön. Siten useimmat tiedot liittyvät injektiona annettaviin POC-valmisteisiin; muista POC-valmisteista on vähän tietoa ja Implanonista ei ole lainkaan. Saatavissa olevissa tutkimuksissa on rajoituksia – esim. tietojen puute yhteyksistä POP:hin, rajoitettu mahdollisuus tutkia riskisuhteita alaryhmissä sekä implanttien vaikutuksen tutkimiseen tarvittavien tietojen puute. Jonkin verran merkitystä on välianalyysin tiedoilla progestageenia vapauttavan kohdunsisäisen ehkäisimen (Mirena) meneillään olevasta tapausverrokkitutkimuksesta (ICPE-kokousraportti, 2008). Vaikka Mirena vapauttaa levonorgestreelia hyvin pienenä annoksena, tiedot näyttäisivät olevan relevantteja myös implanttien kannalta. Tämä johtuu siitä, että Mirena edustaa jatkuvaa ja pitkäaikaista systeemistä progestageenille altistumista nuorilla naisilla. Välianalyysi ei tue tutkimuksen hypoteesia haitallisesta vaikutuksesta rintasyöpäriskiin. Tutkimus sisältää tutkimusryhmän iän korjauksen, joka mahdollistaa vertailut Implanonin käyttäjiin ja siten tämän tutkimuksen lopullisilla tuloksilla on merkitystä Implanonin kannalta.

Yhteenvedona lääkevalmistekomitea katsoi, että tällä hetkellä ei ole mitään selviä todisteita

Implanonille altistumisen ja rintasyöpäriskin lisääntymisen yhteydestä nuorilla naisilla. Mirena-tutkimuksen lopulliset tutkimukset katsottiin merkitseviksi, ja ne pitää ottaa huomioon Implanonin turvallisuuden arvioinnissa. Lisäksi raportit Implanonin poistosta yhdysvaltalaisen seurantaohjelman rintasyöpäpotilailta todennäköisesti antavat arvokasta tietoa tapauselostuksista, joiden odotetaan olevan suhteellisen täydellisiä. Mirena-tutkimus ja raportit yhdysvaltalaisesta seurantaohjelmasta pitäisi sisällyttää päivitettyyn riskienhallintasuunnitelmaan. Lääkevalmistekomitean mielestä uusi epidemiologinen tutkimus rintasyövästä Implanonin käyttäjillä ei tällä hetkellä ole perusteltua. Lääkevalmistekomitea katsoi, että vuodon epäsäännöllisyys on odotettua kaikissa pelkästään progestogeenia hyödyntävissä, erityisesti ovulaatiota estävissä menetelmissä. Tämä on tiedossa ja joskus syy menetelmän käytön lopettamiseen. Kuitenkin, vaikka vuoto on usein ennakoimaton, monet naiset ilmoittavat vuodon esiintyvyyden ja vuotopäivien määrän pienenevän normaaliin kuukautiskiertoon verrattuna. Lähes kaikkien naisten kokonaisverenmenetys vähenee, jopa niiden, joilla vuotopäivien määrä kasvaa. Niinpä monilla naisilla vuototilanne itse asiassa paranee, vaikka ennustettavuuden puuttuminen voi olla ongelma joillekin. Lääkevalmistekomitea katsoo, että vuotorytmin häiriö ei ole vakava terveysongelma, koska se loppuu heti käytön loputtua eikä liity mihinkään tunnettuun naisten terveysriskiin. Kaikki kokemukset osoittavat, että huolellinen tiedotus ja neuvonta ennen menetelmän käyttöönottoa sekä tukineuvonta ja päiväkirjan pito vuotopäivistä ovat tärkeitä pitkällä aikavälillä hoidon hyväksyttävyyden ja noudattamisen kannalta. Samoin Implanonin poistoa epäsäännöllisen vuodon vuoksi ei pitäisi pitää vakavana seurauksena, koska Implanonin poistamiseen tarvittava kirurginen toimenpide on minimaalinen; se vaatii 0,5–1 cm pinnallisen viillon ihoon, jonka jälkeen implantti voidaan helposti poistaa. Komitea kannatti myyntiluvan haltijan ehdotusta päivittää osan 4.8 vuototiedot uusilla yhdysvaltalaisilla tiedoilla ja parantaa tiedotusaineistoa vuotorytmistä.

Lääkevalmistekomitean näkemys oli, että kirjallinen lupamenettely liittyy EU:n alueella tuotteisiin, joilla on todettuja vakavia riskejä, ja että tällainen Implanonia varten, joka on yksi monista laajasti käytetyistä ehkäisymenetelmistä, ei ole perusteltua ja olisi voimakas signaali riskistä, jota ei ole olemassa.

Minkä tahansa ehkäisymenetelmän päähyöty on tehokkuus, ja lääkevalmistekomitea katsoi, että Implanon osoittaa erinomaista tehokkuutta ilman mitään todisteita sen heikkenemisestä kolmannen käyttövuoden aikana tai ylipainoisilla naisilla ja että valmisteyhteenvedon nykyinen tehokkuutta ja painoa koskevat tekstit on asianmukainen. Yksi ehkäisymenetelmä ei täytä kaikkia vaatimuksia kaikkina aikoina, ja siksi laaja valikoima menetelmiä näyttäisi olevan tarpeen, jotta jokainen nainen löytää menetelmän, joka vastaa hänen senhetkisiä tarpeitaan. Implanttien suuri etu on, että siihen ei liity vatsan ja suoliston häiriöitä, jotka vaikuttaisivat negatiivisesti ehkäisyvalmisteen tehokkuuteen; epäsäännöllisen vuodon haitat puolestaan liittyvät kaikkiin jatkuviin pelkästään progestogeeniin perustuviin menetelmiin, jotka estävät ovulaation. Lääkevalmistekomitea katsoi johtopäätöksensä, että Implanonin ehkäisytehokkuus on suurempi kuin muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteen ja että Implanonille saadut Pearl-indeksit ovat merkitsevästi alhaisempia kuin muilla systeemisillä hormonaalisilla ehkäisyvalmisteilla ja varmasti alhaisempia kuin suun kautta otettavilla yhdistelmäehkäisyvalmisteilla, erityisesti, koska näihin on taipumus liittyä noudattamisongelmia ja vatsan ja suoliston häiriöitä. Johtopäätöksensä lääkevalmistekomitea katsoi Implanonin olevan tehokas ehkäisymenetelmä, johon ei liity ilmeisiä turvallisuushuolia, ja että Implanonin hyöty-riskisuhde on positiivinen. Yhdysvalloissa suoritetusta aktiivisesta seurannasta saatavat lisätiedot tästä asiasta ovat tervetulleita, erityisesti tiedot tehokkuudesta ylipainoisilla naisilla.

Harkittuaan hakemuksen mukana toimitettuja tietoja lääkevalmistekomitea katsoi, että lääkevalmisteen turvallinen ja tehokas käyttö vaatii lisää riskienminimointitoimia. Riskienhallintasuunnitelma toimitetaan viitejäsenvaltiolle 3 kuukauden kuluessa, ja se tulee sisältämään myyntiluvan uusimisen ehdoissa mainitut toimenpiteet.

LAUSUNNON PERUSTEET

Johtopäätöksensä lääkevalmistekomitea katsoo Implanonin olevan tehokas ehkäisymenetelmä, johon ei liity ilmeisiä turvallisuushuolia, ja katsoo siksi, että Implanonin hyöty-riskisuhde on positiivinen.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavat ehdot viitejäsenvaltion aiemmin esittämälle myyntiluvan uusimiselle:

Lupa uusitaan 5 vuodeksi seuraavin ehdoin:

- Myyntiluvan haltija (MAH) jatkaa säännöllisiä turvallisuusraportteja (PSUR) 12 kuukauden välein.
- Myyntiluvan haltija jatkaa 6 kuukauden välein annettavia raportteja kaikista tahattomista raskauksista ja asetukseen/poistoon liittyvistä ongelmista (IRRE) seuraavan 5 vuoden uusimisjakson aikana.
- Kuuden kuukauden IRRE-raportin kanssa myyntiluvan haltija toimittaa viimeisimmät tulokset Yhdysvalloissa tehtävästä aktiivisesta seurantaohjelmasta (AMP).
- Myyntiluvan haltija toimittaa tyypin II muutoshakemuksen vuonna 2009 uutta Implanonia (Implanon NXT) varten. Riskienhallintasuunnitelma Implanon NXT -valmistetta varten on osa tätä muutoshakemusta.
- Myyntiluvan haltija kehittää lisää tieto- ja neuvonta-aineistoa terveydenhoitoalan ammattilaisille ja naisille vuodoista, joita voi esiintyä Implanonin käytön aikana. Tämä aineisto esitetään naiselle, joka harkitsee Implanon-ehkäisyvalmisteen käyttöä.

Olennaiset osat edellä mainituista toimenpiteistä pitää sisällyttää riskienhallintasuunnitelman ehdotukseen, jonka myyntiluvan haltija esittää kolmen kuukauden sisällä. Lisäksi riskienhallintasuunnitelman ehdotukseen pitää sisältyä seuraavat seikat:

- aktiivisessa seurantaohjelmassa kysytään paino varhaisen poiston yhteydessä (raskaus mukaan lukien);
- vuototiedot päivitetään valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen osassa 4.8, kuten on ehdotettu myyntiluvan haltijan myyntipäällyksmerkintäluonnoksessa.

Ottaen huomioon, että

- ilmeiset edut ovat pitkä käyttöaika ja ohjeiden noudattamiseen liittyvien ongelmien puuttuminen
- oikea asetus on yksinkertainen toimenpide ja IRRE-ongelmat voidaan estää tai niitä voidaan vähentää noudattamalla päivitettyjä ohjeita ja opetusmateriaalia,
- mitään merkkejä lisääntyneestä rintasyövän riskistä ei ole havaittu,
- vuotorytmin häiriöitä ei pidä katsoa vakavaksi terveysongelmaksi,
- Implanon on selvästi osoittautunut tehokkaaksi ehkäisy menetelmäksi – myös ylipainoisilla naisilla – pienestä annoksesta huolimatta,

CHMP suositteli Implanonin myyntilupien uudistamista. Valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste ovat liitteessä III.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO, MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Voimaan tulevat valmisteyhtenveto, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste ovat viimeisimmät versiot prosessin yhteydessä koordinaatioryhmälle toimitetuista teksteistä.

LIITE IV
MYYNTELUVAN UUSIMISEN EHDOT

Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten, joita viitejäsenvaltio koordinoi, on varmistettava, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat ehdot:

Uudistaminen myönnetään 5 vuodeksi seuraavin ehdoin:

- Myyntiluvan haltija (MAH) jatkaa säännöllisiä turvallisuusraportteja (PSUR) 12 kuukauden välein.
- Myyntiluvan haltija jatkaa 6 kuukauden välein annettavia raportteja kaikista tahattomista raskauksista ja asetukseen/poistoon liittyvistä ongelmista (IRRE) seuraavan 5 vuoden uudistamisjakson aikana.
- Kuuden kuukauden IRRE-raportin kanssa myyntiluvan haltija toimittaa viimeisimmät tulokset yhdysvaltalaisesta aktiivisesta seurantaohjelmasta (AMP).
- Myyntiluvan haltija toimittaa tyyppin II muutoshakemuksen vuonna 2009 uutta Implanonia (Implanon NXT) varten. Riskienhallintasuunnitelma Implanon NXT -valmistetta varten on osa tätä muutoshakemusta.
- Myyntiluvan haltija kehittää lisää tieto- ja neuvonta-aineistoa terveydenhoitoalan ammattilaisille ja naisille vuodoista, joita voi esiintyä Implanonin käytön aikana. Tämä aineisto esitetään naiselle, joka harkitsee Implanon-ehkäisyvalmisteen käyttöä.

Olennaiset osat edellä mainituista toimenpiteistä pitää sisällyttää riskienhallintasuunnitelman ehdotukseen, jonka myyntiluvan haltija esittää kolmen kuukauden sisällä. Lisäksi riskienhallintasuunnitelman ehdotukseen pitää sisältyä seuraavat seikat:

- aktiivisessa seurantaohjelmassa kysytään paino varhaisen poiston yhteydessä (raskaus mukaan lukien);
- verenvuototiedot päivitetään valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen osassa 4.8, kuten on ehdotettu myyntiluvan haltijan myyntipäällysmerkintäluonnoksessa.