

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНАТА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВЕНО
СЪДЪРЖАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ, НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И
ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ ЧЛЕНКИ**

<u>Страна членка ЕС/ЕИО</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба,</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица (за дадена маса или обем, или в %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Холандия		Implanon - Implantat	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение
Белгия	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Холандия		Implanon	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение
Чешка република	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Холандия		Implanon	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение
Дания	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Холандия		Implanon	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение
Финландия	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Холандия		Implanon	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение
Франция	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Франция		Implanon	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение

<u>Страна членка ЕС/ЕИО</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба,</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица (за дадена маса или обем, или в %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Германия	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Германия		Implanon	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение
Унгария	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Холандия		Implanon	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение
Исландия	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Холандия		Implanon	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение
Ирландия	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Ирландия		Implanon 68 mg implant	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение
Италия	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Холандия		Implanon	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение
Люксембург	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Холандия		Implanon	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение

<u>Страна членка ЕС/ЕИО</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба,</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица (за дадена маса или обем, или в %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Малта	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Великобритания		Implanon	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение
Холандия	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Холандия		Implanon 68 mg	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение
Норвегия	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Холандия		Implanon	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение
Португалия	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Португалия		Implanon	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение
Словашка република	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Холандия		Implanon	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение

<u>Страна членка ЕС/ЕИО</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба,</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица (за дадена маса или обем, или в %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Испания	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona Испания		Implanon	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение
Швеция	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Холандия		Implanon	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение
Великобритания	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Великобритания		Implanon	68 mg	Имплантат	Подкожно приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА IMPLANON

Implanon представлява биологично неразложим контрацептивен имплантат с дълготрайно действие, съдържащ единствено прогестаген, който се поставя подкожно. Показаният период на употреба е 3 години. Имплантатът представлява пръчка с дължина 4 cm и диаметър 2 mm и съдържа 68 mg етоногестрел, разпределен в матрица от кополимер на етилен и винилацетат. Дозата етоногестрел, освобождавана от Implanon, е равна на 60-70 μg /ден скоро след поставянето, като намалява до около 40 μg /ден в началото на втората година и до около 25-30 μg /ден в края на третата година. Контрацептивното действие на Implanon се постига главно чрез потискане на овулацията. Implanon е одобрен в ЕС чрез процедура по взаимно признаване с Нидерландия като референтна държава-членка и се предлага на пазара от 1998 г. с показание **контрацептив**. Първото европейско подновяване на Implanon е успешно завършено през 2003 година. Общо около 5 милиона имплантати Implanon са продадени по целия свят до юли 2008 г. През септември 2007 г. започва второ европейско подновяване, при което болшинството държави-членки на ЕС се съгласяват, че съотношението полза-риск продължава да е положително и подкрепят препоръката на референтната държава-членка да се издаде следващо 5-годишно подновяване. Изразени са обаче редица опасения от възразяващите засегнати държави-членки, които не считат второто подновяване за приемливо. Въпросът е отнесен до координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура и е проведена оценка от референтната държава-членка. Тъй като не е постигнато споразумение до ден 60, процедурата е отнесена до Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP). CHMP разглежда досието и наличната информация, включително въпросите, повдигнати от възразяващите засегнати държави-членки.

CHMP счита, че събитията, свързани с поставянето, миграцията и отстраняването (общо известни като IRREs), настъпват с ниска и намаляваща честота. От съществено значение е – и това трябва да е очевидно само по себе си – че всеки, който извършва поставяне/отстраняване, трябва да е добре обучен и запознат с тези процедури, тъй като неправилното поставяне ще доведе до проблеми при отстраняването. CHMP счита, че правилното поставяне е проста процедура и проблемите при събития, свързани с поставянето и отстраняването, могат да бъдат предотвратени или намалени чрез спазване на актуализираните инструкции и материалите за обучение. От притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) е поискано да докладва резултатите от програмата за активен мониторинг в САЩ за събития, свързани с поставянето и отстраняването. Тъй като програмата за активен мониторинг в САЩ не включва новия инструмент за въвеждане (Implanon NXT), ПРУ е помолен също така да наблюдава отблизо представянето и функционирането на новия инструмент за въвеждане като част от плана за управление на риска.

CHMP признава проблема за недостатъчното сведения, но не счита, че са налице сигнали, които сочат увеличен риск от рак на гърдата. Разликата между наблюдавания и очаквания брой случаи е значителна и е малко вероятно да бъде обяснена само с недостатъчни сведения. По този начин вероятността от прекомерен риск не е подкрепена от тези данни, получени след пускането на продукта на пазара. Освен това се приема, че степента на недостатъчност на сведенията е по-ниска за Implanon в сравнение с доброволното съобщаване на нежелани реакции като цяло, поради което CHMP не счита, че доброволното съобщаване на рак на гърдата при потребители на Implanon представлява нов сигнал за нежелана реакция. Информацията, вече включена в точка 4.4 на КХП, се счита достатъчна. ПРУ е събрал данни от наличните сходни проучвания и като цяло епидемиологичните данни за връзката между контрацепция, базирана единствено на прогестоген, и риска от рак на гърдата са редки и отразяват главно употребата на депомедроксипрогестерон ацетат (ДМПА) за инжектиране. Така повечето данни се отнасят до контрацептиви, базирани единствено на прогестоген, има ограничена информация за другите контрацептиви, базирани единствено на прогестоген, като няма данни за Implanon. Признава се, че наличните проучвания имат ограничения, например липса на данни за връзките с хапчетата единствено с прогестоген, ограничена възможност за изследване на рисковите съотношения в подгрупите и липса на

допълнителни значими данни за изучаване ефектите на имплантатите. От значение са данните от междинния анализ от текущото проучване по метода случай-контрол за освобождаващия прогестоген контрацептив IUD (Mirena) (доклад от срещата на ICPE, 2008 г.). Въпреки че Mirena освобождава левоноргестрел в много ниска доза, е възможно данните да бъдат съотнесени и към имплантатите. Това е така, тъй като Mirena представлява постоянно и дългосрочно системно излагане на прогестоген при младите жени. Хипотезата на проучването за неблагоприятен ефект от риск от рак на гърдата не е подкрепена от междинния анализ. Проучването включва корекция за възрастта на популацията от проучването, позволявайки сравнения с популацията, употребяваща Implanon, и следователно окончателните резултати от това проучване ще бъдат приложими също и за Implanon.

В обобщение СНМР се съгласява, че към онзи момент няма категорично доказателство за връзка между излагането на Implanon и увеличен риск от рак на гърдата при млади жени. Окончателните резултати от проучването Mirena се считат за приложими и ще допринесат за оценяването на безопасността на Implanon. Освен това докладите за отстраняване на Implanon при пациенти с рак на гърдата от програмата за активен мониторинг в САЩ вероятно носят ценна информация от изследването на серия случаи, за които се очаква да са относително пълни. Резултатите от проучването Mirena и докладите от програмата за активен мониторинг в САЩ следва да бъдат включени в актуализирания план за управление на риска. СНМР е на мнение, че понастоящем не е оправдано ново епидемиологично проучване на рака на гърдата при потребители на Implanon.

СНМР счита, че нередовното кървене се очаква при всички методи, базирани единствено на прогестоген, и по-специално при методите, които потискат овулацията. То е добре познато и понякога е причина за преустановяване на метода. Все пак, въпреки че схемата на цикъла често е непредсказуема, много жени съобщават за намаляване на честотата на епизодите и на общия брой дни на кървене в сравнение с нормалния им менструален цикъл. При почти всички жени има намалена обща кръвозагуба, дори при жените с увеличен брой дни на кървене. По този начин много жени действително имат полза от променената схема на цикъла, въпреки че за някои липсата на предсказуемост може да остане проблем. СНМР счита, че смущението в месечния цикъл не трябва да се счита за сериозен здравословен проблем, тъй като то изчезва веднага след прекратяване на метода и не се свързва с никакъв известен риск за здравето на жените. Целият опит показва, че внимателното информироване и консултиране преди да започне прилагането на метода, подпомагащото консултиране и дневникът на кървенето по време на употреба са важни за дългосрочната приемливост и допустимост. Съответно отстраняването на Implanon поради нередовно кървене не трябва да се счита за сериозна последица, тъй като „хирургичната интервенция“ за отстраняване на Implanon следва да се счита за минимална, изискваща 0,5-1 cm повърхностно срязване на кожата, след което имплантатът лесно може да бъде изваден. Одобрено е предложението на ПРУ да актуализира допълнително информацията за данните за кървене в точка 4.8 с новите данни от САЩ и да подобри информационния материал за схемите на кървене.

СНМР е на мнение, че в ЕС писменото информирано съгласие се свързва с продукти, при които има установени сериозни рискове, и че въвеждането на искане за информирано съгласие за Implanon, един от няколко широко използвани методи на контрацепция, не е оправдано и ще даде сериозен сигнал за риск, който определено не съществува.

Основната полза от всеки метод за контрацепция е ефикасността и СНМР счита, че Implanon показва отлична ефикасност без никакви доказателства за отклонение нито по време на тригодишния период на употреба, нито при жени с наднормено тегло и че сегашният текст в КХП относно ефективността и теглото е подходящ. Даден контрацептивен метод не може да удовлетворява всички изисквания едновременно и следователно е необходим широк избор на методи, за да може всяка жена да открие метода, който е актуален за нея. Голямото предимство на имплантатите е липсата на график за спазване или стомашно-чревни смущения, които влияят отрицателно на контрацептивната ефикасност, сравнено с недостатъците на нередовното кървене, съпровождащи всички дългосрочни методи, базирани единствено на прогестоген, които потискат овулацията. СНМР заключава, че контрацептивната ефикасност на Implanon превъзхожда ефикасността на други хормонални контрацептиви и че индексите Pearl,

получени за Implanon, са значително по-ниски от индексите, получени за други системни хормонални контрацептиви, и са определено по-ниски от индексите, получени при комбинираните перорални контрацептиви, най-вече поради това, че при тях се проявява склонност към неспазване на графика за прием и стомашно-чревни смущения. В заключение СНМР счита, че Implanon е ефективен метод за контрацепция без явни опасения за безопасността и че съотношението полза-риск при Implanon е положително. С готовност се приемат допълнителните данни по този въпрос, получени от програмата за активен мониторинг в САЩ, по-специално данните относно ефективността при жени със затлъстяване.

След като разгледа данните, подадени в заявлението, СНМР е на мнение, че за безопасната и ефективна употреба на лекарствения продукт са необходими по-нататъшни дейности за минимизиране на риска. Планът за управление на риска ще бъде подаден пред референтната държава-членка в рамките на 3 месеца и ще включва дейностите, споменати в условията за подновяване на разрешението за употреба.

ОСНОВАНИЯ ЗА СТАНОВИЩЕТО

В заключение СНМР счита, че Implanon е ефективен метод за контрацепция без явни опасения за безопасността, и поради това е на мнение, че съотношението полза-риск за Implanon е положително.

СНМР се съгласява на следното предложение за условията за подновяване на разрешението за употреба, представено предварително от референтната държава-членка:

Подновяването ще бъде издадено за 5 години при следните условия:

- Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) ще продължи с 12-месечни периодични актуализирани доклади относно безопасността (PSUR).
- За следващия 5-годишен период на подновяване ПРУ ще продължи с 6-месечните доклади за всички проблеми, свързани с непланирана бременност и поставяне/отстраняване.
- Заедно с 6-месечния доклад за събитията, свързани с поставянето и отстраняването, ПРУ ще предоставя последните резултати от текущата програма за активен мониторинг в САЩ.
- През 2009 година ПРУ ще подаде изменение тип II, за да въведе новия Implanon (Implanon NXT). Предложение от референтната държава-членка за Implanon NXT ще бъде част от това изменение.
- ПРУ ще разработи допълнителни информационни и консултативни материали за здравните работници и жените относно схемите на кървене в месечния цикъл, които са възможни при употребата на Implanon за контрацепция.

Съответните части от гореспоменатите дейности следва да бъдат включени в предложението на референтната държава-членка, представено от ПРУ в рамките на три месеца. Освен това следните въпроси следва да бъдат включени в предложението на референтната държава-членка:

- в рамките на програмата за активен мониторинг в случай на преждевременно отстраняване (включително бременност) да се пита за телесното тегло в момента на отстраняване;
- актуализирана информация относно кървенето в точка 4.8 в КХП и листовка, както е предложено в проекта за опаковка на ПРУ.

Като има предвид

- очевидните предимства за дългия период на употреба и липсата на график за спазване;

- правилното поставяне е проста процедура и проблемите поради събития, свързани с поставянето и отстраняването, могат да бъдат предотвратени или намалени чрез спазване на актуализираните инструкции и материалите за обучение;
- не са установени сигнали за увеличен риск за рак на гърдата;
- смущенията в месечния цикъл не следва да се считат за сериозен здравословен проблем;
- въпреки ниската доза Implanon несъмнено е доказал, че е ефективен метод на контрацепция, включително при жени със затлъстяване;

СНМР препоръчва подновяване на разрешението за употреба, като кратката характеристика на продукта, опаковката и листовката са описани в Приложение III за Implanon.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Валидните Кратки характеристики на продукта, означения върху опаковката и листовката са окончателните версии, получени по време на процедурата, отнесена към Координационната група.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

УСЛОВИЯ ЗА ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Координирани от референтната страна-членка, националните компетентни органи ще гарантират, че следните условия са изпълнени от притежателите на разрешението за употреба:

Подновяването ще бъде издадено за 5 години при следните условия:

- Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) ще продължи с 12-месечни периодични актуализирани доклади относно безопасността.
- За следващия 5-годишен период на подновяване ПРУ ще продължи с 6-месечните доклади за всички проблеми, свързани с непланирана бременност и поставяне/отстраняване.
- Заедно с 6-месечния доклад за събитията, свързани с поставянето и отстраняването, ПРУ ще предоставя последните резултати от текущата програма за активен мониторинг в САЩ.
- През 2009 година ПРУ ще подаде изменение тип II, за да въведе новия Implanon (Implanon NXT). Предложение от референтната държава-членка за Implanon NXT ще бъде част от това изменение.
- ПРУ ще разработи допълнителни информационни и консултативни материали за здравните работници и жените относно схемите на кървене в месечния цикъл, които са възможни при употребата на Implanon за контрацепция.

Съответните части от гореспоменатите дейности следва да бъдат включени в предложението за план за управление на риска, представено от ПРУ в рамките на три месеца. Освен това следните въпроси трябва да бъдат включени в предложението за план за управление на риска:

- в рамките на програмата за активен мониторинг в случай на преждевременно отстраняване (включително бременност) да се пита за телесното тегло в момента на отстраняване;

актуализирана информацията относно кървенето в точка 4.8 в КХП и листовка, както е предложено в проекта за опаковка на ПРУ.