

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE, ZPŮSOB
PODÁNÍ, DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát EU/EEA</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci,</u>	<u>Žadatel,</u>	<u>(Smyslený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Rakousko	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Nizozemsko		Implanon - Implantat	68 mg	implantát	subkutánní podání
Belgie	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemsko		Implanon	68 mg	implantát	subkutánní podání
Česká republika	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemsko		Implanon	68 mg	implantát	subkutánní podání
Dánsko	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemsko		Implanon	68 mg	implantát	subkutánní podání
Finsko	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemsko		Implanon	68 mg	implantát	subkutánní podání
Francie	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Francie		Implanon	68 mg	implantát	subkutánní podání
Německo	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Německo		Implanon	68 mg	implantát	subkutánní podání
Maďarsko	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemsko		Implanon	68 mg	implantát	subkutánní podání

<u>Členský stát EU/EEA</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci,</u>	<u>Žadatel,</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Island	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemsko		Implanon	68 mg	implantát	subkutánní podání
Irsko	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Irsko		Implanon 68 mg implant	68 mg	implantát	subkutánní podání
Itálie	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemsko		Implanon	68 mg	implantát	subkutánní podání
Lucembursko	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemsko		Implanon	68 mg	implantát	subkutánní podání
Malta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Velká Británie		Implanon	68 mg	implantát	subkutánní podání
Nizozemsko	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemsko		Implanon 68 mg	68 mg	implantát	subkutánní podání
Norsko	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemsko		Implanon	68 mg	implantát	subkutánní podání
Portugalsko	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Portugalsko		Implanon	68 mg	implantát	subkutánní podání

<u>Členský stát EU/EEA</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci,</u>	<u>Žadatel,</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Slovenská republika	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemsko		Implanon	68 mg	implantát	subkutánní podání
Španělsko	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona Španělsko		Implanon	68 mg	implantát	subkutánní podání
Švédsko	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemsko		Implanon	68 mg	implantát	subkutánní podání
Velká Británie	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Velká Británie		Implanon	68 mg	implantát	subkutánní podání

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU IMPLANON

Přípravek Implanon je biologicky nerozložitelný, dlouhodobě působící kontracepční implantát obsahující pouze progestagen k podkožní aplikaci. Určená doba použití je 3 roky. Implantát je jednoduchá tyčinka o délce 4 cm a průměru 2 mm s obsahem 68 mg etonogestrelu (ENG) rozptýleného ve hmotě kopolymeru ethylenu vinylacetátu (EVA). Dávka etonogestrelu uvolněná přípravkem Implanon odpovídá 60–70 µg/den krátce po zavedení a snižuje se na přibližně 40 µg/den na začátku druhého roku a na přibližně 25–30 µg/den na konci třetího roku. Kontracepčního účinku přípravku Implanon je primárně dosaženo zabráněním ovulace. Přípravek Implanon byl schválen v EU v rámci postupu vzájemného uznávání s Nizozemskem (NL) jako referenčním členským státem a s indikací „kontracepce“ je na trhu od roku 1998. První evropské prodloužení registrace přípravku Implanon bylo úspěšně dokončeno v roce 2003. Celkem bylo do července 2008 prodáno na celém světě přibližně 5 milionů implantátů Implanon. Řízení o druhém evropském prodloužení registrace bylo zahájeno v září 2007. V tomto řízení většina členských států EU souhlasila, že poměr přínosů a rizik je i nadále příznivý, a podpořila doporučení referenčního členského státu udělit další 5letou registraci. Dotčený členský stát, jenž nepovažoval druhé prodloužení registrace za přijatelné, však vznesl několik námitek. Záležitost byla předložena Koordinační skupině pro postupy vzájemného uznávání a decentralizované postupy (humánní léčivé přípravky) a referenční členský stát vypracoval zprávu o hodnocení. Jelikož nebylo dosaženo dohody do 60 dnů, byla záležitost předložena Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP). Výbor CHMP zhodnotil předložené dokumenty a dostupné údaje, včetně námitek vznesených dotčeným členským státem.

Výbor CHMP se domnívá, že příhody související se zaváděním, migrací a odstraňováním (souhrnně označované jako IRRE) se vyskytují v nízké a snižující se frekvenci. Je důležité (a mělo by být samozřejmostí), aby každý, kdo provádí zavádění nebo odstraňování, byl řádně vyškolen a obeznámen s těmito technikami, jelikož nesprávné zavedení vede k problémům při odstraňování. Výbor CHMP se domnívá, že správné zavedení je jednoduchá procedura a že potíží IRRE lze předejít nebo je omezit dodržením aktualizovaných instrukcí a školicích materiálů. Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby oznámil výsledky z aktivního monitorovacího programu příhod IRRE v USA. Jelikož americký aktivní monitorovací program nezahrnuje nový aplikátor (Implanon NXT), držitel rozhodnutí o registraci byl rovněž požádán, aby důkladně sledoval uvedení a fungování nového aplikátoru jako součást plánu řízení rizik.

Výbor CHMP vzal na vědomí problém nedostatečného hlášení, přesto se nedomnívá, že by byly zjištěny jakékoli náznaky zvýšení rizika karcinomu prsu. Rozdíl mezi pozorovaným a očekávaným počtem případů je značný a těžko může být vysvětlen pouze nedostatečným hlášením. Možnost nadměrného rizika tedy není těmito údaji z období po uvedení přípravku na trh podložena. Kromě toho se předpokládá, že míra nedostatečného hlášení pro přípravek Implanon je nižší ve srovnání se spontánním hlášením nežádoucích účinků léčivých přípravků obecně, proto se výbor CHMP nedomnívá, že spontánním hlášením rakoviny prsu u uživatelů přípravku Implanon vzniká náznak nežádoucího účinku. Informace již zahrnutá v oddíle 4.4 souhrnu údajů o přípravku je považována za dostačující.

Držitel rozhodnutí o registraci shromáždil údaje z dostupných relevantních studií. Celkově jsou epidemiologické údaje o souvislosti mezi kontracepcí obsahující pouze progestogen a rakovinou prsu vzácné a odrážejí hlavně užívání injekčního depotního medroxyprogesteron acetátu (DMPA). Většina údajů se tedy týká injekčních kontraceptiv obsahujících pouze progestogen (POC), pro ostatní POC existuje málo údajů a pro přípravek Implanon nejsou k dispozici žádné údaje. Je uznáváno, že dostupné studie mají svá omezení, např. nedostatek údajů o souvislosti s POC, omezená pravomoc zkoumat rizikové vztahy v podskupinách a dále žádné smysluplné údaje pro zkoumání účinků implantátů. Určitý význam mají údaje z předběžné analýzy probíhající případové-kontrolní studie progestogen uvolňujícího kontraceptiva IUD (Mirena) (zpráva ze zasedání ICPE, 2008). Třebaže Mirena uvolňuje levonorgestrel ve velmi nízkých dávkách, tyto údaje se zdají být relevantní také pro implantáty. Je to z toho důvodu, že Mirena představuje kontinuální a dlouhodobou systémovou expozici progestogenu u mladých žen. Podle

předběžné analýzy není hypotéza studie o nežádoucím účinku na riziko rakoviny prsu nijak podložena. Studie zahrnuje korekci pro věk studované populace umožňující srovnání s populací užívající přípravek Implanon, a tudíž konečné výsledky studie budou relevantní také pro přípravek Implanon.

Celkově se výbor CHMP shodl na tom, že v současnosti neexistuje přesvědčivý důkaz o souvislosti mezi expozicí přípravku Implanon a zvýšeným rizikem rakoviny prsu u mladých žen. Konečné výsledky studie přípravku Mirena byly považovány za relevantní a měly by přispět k hodnocení bezpečnosti přípravku Implanon. Kromě toho hlášení o odstraněních přípravku Implanon u pacientek s rakovinou prsu z amerického aktivního monitorovacího programu (US AMP) pravděpodobně přinesou cenné informace ze série případů, od nichž se očekává, že jsou relativně ukončené. Studie přípravku Mirena a hlášení z US AMP by měly být zahrnuty do aktualizovaného plánu řízení rizik (RMP). Výbor CHMP zastává názor, že nová epidemiologická studie rakoviny prsu u uživatelů přípravku Implanon není v současné době odůvodněná.

Výbor CHMP se domnívá, že nepravidelnosti v krvácení lze očekávat u všech metod používajících pouze progestogen, obzvláště těch, které zabraňují ovulaci. Tato skutečnost je dobře známa a občas je důvodem pro přerušení metody. Přestože pravidelnost krvácení je často nepředvídatelná, mnoho žen pozoruje snížení v četnosti a celkovém počtu dnů krvácení ve srovnání s normálním menstruačním cyklem. Téměř všechny ženy zaznamenaly snížení celkového množství krevní ztráty, dokonce i ty se zvýšeným počtem dnů krvácení. Mnoho žen tedy skutečně zaznamená přínos, pokud jde o cyklus krvácení, přestože nedostatek předvídatelnosti může pro některé být problémem. Výbor CHMP se domnívá, že poruchy pravidelnosti krvácení by neměly být považovány za závažný zdravotní problém, jelikož zmizí okamžitě po vysazení přípravku a nejsou spojeny s žádným známým zdravotním rizikem pro ženy. Všechny zkušenosti ukazují, že pečlivé informace a poradenství před zahájením metody, stejně jako podpůrné poradenství a kalendář krvácení během používání jsou důležité pro dlouhodobou přijatelnost a spolupráci. Obdobně by na odstranění přípravku Implanon z důvodu nepravidelného krvácení nemělo být nahlíženo jako na závažný následek, protože „chirurgická intervence“ k odstranění přípravku Implanon musí být považována za minimální, vyžaduje 0,5–1 cm povrchové kožní incize, po které může být implantát snadno vyjmut. Návrh držitele rozhodnutí o registraci dále aktualizovat informace o krvácení v oddíle 4.8 novými údaji z USA a zlepšit informační materiál o pravidelnosti krvácení byl schválen.

Výbor CHMP byl toho názoru, že písemný informovaný souhlas v EU je spojován s přípravky, u nichž jsou prokázána závažná rizika, a že předložení požadavku informovaného souhlasu pro přípravek Implanon, jedné z několika široce používaných metod kontracepce, je neodůvodněné a přesvědčivé by signalizovalo riziko, které zde rozhodně není.

Hlavním přínosem každé kontracepční metody je účinnost a výbor CHMP se domnívá, že přípravek Implanon prokazuje výbornou účinnost bez jakýchkoli známek poklesu, a to ani během třetího roku užívání, ani u žen s vyšší hmotností, a že současný text v souhrnu údajů o přípravku týkající se účinnosti a hmotnosti je přiměřený. Jedna metoda kontracepce nikdy nesplní všechny požadavky, a proto se široký výběr metod zdá být nezbytný, aby každá žena našla tu, která vyhovuje jejím současným potřebám. Velkou výhodou implantátů je nepřítomnost problémů se spoluprací pacientky nebo gastrointestinálního dráždění, které negativně ovlivňují účinnost kontraceptiv, zatímco nevýhodou je nepravidelné krvácení, které se vyskytuje u všech kontinuálních čistě progestogenových metod, které zabraňují ovulaci. Výbor CHMP usoudil, že kontracepční účinnost přípravku Implanon je vyšší než u ostatních hormonálních kontraceptiv a že hodnoty Pearl indexu získané pro přípravek Implanon jsou významně nižší než u ostatních systémových hormonálních kontraceptiv a rozhodně nižší než hodnoty získané pro kombinovaná perorální kontraceptiva (zejména proto, že u tohoto typu kontraceptiv je sklon k nedostatečné spolupráci pacientky a gastrointestinálnímu dráždění). Výbor CHMP dospěl k závěru, že přípravek Implanon je účinnou metodou kontracepce, která sebou nenese žádné zjevné obavy ohledně bezpečnosti, a že poměr přínosů a rizik přípravku Implanon je příznivý. Dodatečné údaje týkající se této otázky, které budou získány z aktivního monitorovacího programu v USA, jsou vítány, obzvláště údaje o účinnosti u obézních žen.

Po posouzení údajů předložených v žádosti je výbor CHMP toho názoru, že další aktivity k minimalizaci rizik jsou nezbytné pro bezpečné a účinné používání přípravku. Referenčnímu členskému státu bude během 3 měsíců předložen plán řízení rizik, který bude zahrnovat aktivity zmíněné v podmínkách pro prodloužení registrace.

ZDŮVODNĚNÍ STANOVISKA

Výbor CHMP dospěl k závěru, že přípravek Implanon je účinnou metodu kontracepce, která sebou nenese žádné zjevné obavy ohledně bezpečnosti, a je tudíž toho názoru, že poměr přínosů a rizik přípravku Implanon je příznivý.

Výbor CHMP se shodl na následujícím návrhu podmínek pro prodloužení registrace, který předtím předložil referenční členský stát:

Prodloužení registrace bude uděleno na 5 let s těmito podmínkami:

- Držitel rozhodnutí o registraci bude nadále každých 12 měsíců předkládat pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti.
- Držitel rozhodnutí o registraci bude pokračovat v 6měsíčních hlášeních o všech neplánovaných těhotenstvích a o problémech spojených se zaváděním a odstraněním (IRRE) přípravku během dalšího 5letého období prodloužení registrace.
- S 6měsíčním hlášením IRRE předloží držitel rozhodnutí o registraci nejnovější výsledky probíhajícího aktivního monitorovacího programu (AMP) v USA.
- Držitel rozhodnutí o registraci předloží v roce 2009 variaci typu II k uvedení nového přípravku Implanon (Implanon NXT). Součástí této variace bude návrh plánu řízení rizik pro přípravek Implanon NXT.
- Držitel rozhodnutí o registraci vytvoří další informační a školicí materiály pro zdravotnické odborníky a ženy o nepravidelnosti krvácení, jež se může vyskytnout během užívání přípravku Implanon. Tyto materiály mohou být ženě poskytnuty, když se bude rozhodovat o použití přípravku Implanon ke kontracepci.

Príslušné části výše zmíněných činností by měly být zahrnuty do návrhu plánu řízení rizik, který předloží držitel rozhodnutí o registraci během tří měsíců. Do návrhu plánu řízení rizik by měly být zahrnuty také tyto otázky:

- Tělesná hmotnost a doba odstranění – budou požadovány v případě předčasného odstranění (včetně těhotenství) v aktivním monitorovacím programu (AMP).
- Aktualizace informací o krvácení v oddíle 4.8 souhrnu údajů o přípravku a v příbalových informacích, jak je uvedeno v návrhu označení na obalu držitele rozhodnutí o registraci.

Vzhledem k tomu, že

- jasnými výhodami jsou dlouhodobost použití a nepřítomnost problémů se spoluprací pacientky,
- správné zavedení je jednoduchá procedura a potíží IRRE lze předejít nebo je omezit dodržením aktualizovaných instrukcí a školicích materiálů,
- nebyly zjištěny žádné známky zvýšeného rizika rakoviny prsu,
- poruchy pravidelnosti krvácení nejsou považovány za závažný zdravotní problém,
- přípravek Implanon jasně prokázal, že je účinnou metodou kontracepce – a to i u obézních žen – navzdory nízké dávce,

výbor CHMP doporučil prodloužit rozhodnutí o registraci přípravku Implanon. Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III.

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Platný Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou konečnou verzí dosaženou během procedury Koordinační skupiny.

PŘÍLOHA IV

PODMÍNKY PRO PRODLOUŽENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Příslušné vnitrostátní orgány koordinované referenčním členským státem zabezpečí, že držitel rozhodnutí o registraci splní tyto podmínky:

Prodloužení bude uděleno na 5 let s těmito podmínkami:

- Držitel rozhodnutí o registraci bude nadále každých 12 měsíců předkládat pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti.
- Držitel rozhodnutí o registraci bude pokračovat v 6měsíčních hlášeních o všech neplánovaných těhotenstvích a o problémech spojených se zaváděním a odstraněním (IRRE) přípravku během dalšího 5letého období prodloužení registrace.
- S 6měsíčním hlášením IRRE předloží držitel rozhodnutí o registraci nejnovější výsledky probíhajícího aktivního monitorovacího programu (AMP) v USA.
- Držitel rozhodnutí o registraci předloží v roce 2009 variaci typu II k uvedení nového přípravku Implanon (Implanon NXT). Součástí této variace bude návrh plánu řízení rizik pro přípravek Implanon NXT.
- Držitel rozhodnutí o registraci vytvoří další informační a školicí materiály pro zdravotnické odborníky a ženy o nepravidelnosti krvácení, jež se může vyskytnout během užívání přípravku Implanon. Tyto materiály mohou být ženě poskytnuty, když se bude rozhodovat o použití přípravku Implanon ke kontracepci.

Příslušné části výše zmíněných činností by měly být zahrnuty do návrhu plánu řízení rizik, který předloží držitel rozhodnutí o registraci během tří měsíců. Do návrhu plánu řízení rizik by měly být zahrnuty také tyto otázky:

- Tělesná hmotnost a doba odstranění – budou požadovány v případě předčasného odstranění (včetně těhotenství) v aktivním monitorovacím programu (AMP).
- Aktualizace informací o krvácení v oddíle 4.8 souhrnu údajů o přípravku a v příbalových informacích, jak je uvedeno v návrhu označení na obalu držitele rozhodnutí o registraci.