

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTO FORMOS, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDO,
REGISTRavimo LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Austrija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Nyderlandai		Implanon - Implantat	68 mg	Implantas	Vartoti po oda
Belgija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nyderlandai		Implanon	68 mg	Implantas	Vartoti po oda
Čekijos Respublika	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nyderlandai		Implanon	68 mg	Implantas	Vartoti po oda
Danija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nyderlandai		Implanon	68 mg	Implantas	Vartoti po oda
Suomija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nyderlandai		Implanon	68 mg	Implantas	Vartoti po oda
Prancūzija	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Prancūzija		Implanon	68 mg	Implantas	Vartoti po oda
Vokietija	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Vokietija		Implanon	68 mg	Implantas	Vartoti po oda

<u>Valstybė narė</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Vengrija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nyderlandai		Implanon	68 mg	Implantas	Vartoti po oda
Islandija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nyderlandai		Implanon	68 mg	Implantas	Vartoti po oda
Airija	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Airija		Implanon 68 mg implant	68 mg	Implantas	Vartoti po oda
Italija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nyderlandai		Implanon	68 mg	Implantas	Vartoti po oda
Liuksemburgas	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nyderlandai		Implanon	68 mg	Implantas	Vartoti po oda
Malta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Jungtinė Karalystė		Implanon	68 mg	Implantas	Vartoti po oda
Nyderlandai	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nyderlandai		Implanon 68 mg	68 mg	Implantas	Vartoti po oda

<u>Valstybė narė</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Norvegija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nyderlandai		Implanon	68 mg	Implantas	Vartoti po oda
Portugalija	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Portugalija		Implanon	68 mg	Implantas	Vartoti po oda
Slovakijos Respublika	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nyderlandai		Implanon	68 mg	Implantas	Vartoti po oda
Ispanija	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona Ispanija		Implanon	68 mg	Implantas	Vartoti po oda
Švedija	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Nyderlandai		Implanon	68 mg	Implantas	Vartoti po oda
Jungtinė Karalystė	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Jungtinė Karalystė		Implanon	68 mg	Implantas	Vartoti po oda

II PRIEDAS
MOKSLINĒS IŠVADOS

MOKSLINĖS IŠVADOS

IMPLANON MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

Implanon yra biologiškai neįsotintas, ilgai veikiantis, po oda įterpiamas kontraceptinis implantas, kurio sudėtyje yra tik progestagenų. Nurodytas preparato naudojimo laikas yra 3 metai. Implantas – tai viena 4 cm ilgio ir 2 mm skersmens lazdelė, kurioje yra 68 mg etonogestrelio (ENG), paskirstyto etileno vinilo acetato (EVA) kopolimero matricioje. Netrukus po implantavimo Implanon išskiriama ENG dozė siekia 60–70 µg per dieną ir sumažėja iki 40 µg per dieną antrų metų pradžioje, o trečiaisiais metais sumažėja iki 25–30 µg per dieną. Kontraceptinis Implanon poveikis pirmiausiai pasiekiamas slopinant ovuliaciją. Implanon buvo patvirtintas ES valstybėse narėse taikant savitarpio pripažinimo procedūrą (Nyderlandai buvo referencinė valstybė narė). Preparatu prekiaujama nuo 1998 m. pagal indikaciją „kontracepcija“. Pirmą kartą Implanon rinkodaros teisė Europoje buvo pratęsta 2003 m. Iki 2008 m. liepos mėn. pasaulyje iš viso parduota maždaug 5 milijonai Implanon implantų. Antrą kartą Implanon rinkodaros teisės pratęsimas procedūra buvo pradėta 2007 m. rugsėjo mėn. Dauguma ES valstybių narių sutiko, kad preparato naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas. Jos pritarė referencinės valstybės narės rekomendacijai pratęsti preparato rinkodaros teisės galiojimą dar 5 metams. Tačiau susijusios valstybės narės, nepritariančios antram rinkodaros teisės pratęsimui, išreiškė susirūpinimą dėl tam tikrų su preparatu susijusių problemų. Klausimas buvo perduotas CMD(h) koordinacinei grupei, o referencinė valstybė narė atliko vertinimą. Kadangi jokio sutarimo nepasiekta 60-tą dieną, procedūra perduota CHMP. CHMP įvertino dokumentaciją ir turimus duomenis, taip pat prieštaraujančių susijusių valstybių narių iškeltas problemas.

CHMP nustatė, kad su implanto įterpimu, pasislinkimu ir pašalinimu susiję šalutiniai reiškiniai (bendrai vadinami IRRE) yra reti ir apie juos pranešama vis rečiau. Labai svarbu ir turėtų būti akivaizdu, kad asmuo, kuris įterpia arba išima implantą turi būti gerai pasirengęs ir susipažinęs su šiomis procedūromis, nes, jei implantas bus neteisingai įterptas, kils sunkumų jį išimant. CHMP nurodo, kad teisingas įterpimas yra paprasta procedūra ir kad galima išvengti ar sumažinti IRRE problemų, laikantis atnaujintų nurodymų ir vadovaujantis mokymo medžiaga. Buvo paprašyta, kad rinkodaros teisės turėtojas praneštų JAV vykdomos aktyvaus IRRE stebėjimo programos rezultatus. Kadangi JAV AMP neįtrauktas naujas įterpiklis (Implanon NXT), buvo paprašyta, kad rinkodaros teisės turėtojas atidžiai stebėtų naujo įterpiklio įdiegimą ir veikimą, kaip rizikos valdymo plano dalį.

CHMP pripažino, kad buvo gauta nepakankamai pranešimų, bet nemanė, kad yra ženklų, rodančių padidėjusią krūtų vėžio riziką. Nustatytų ir prognozuotų atvejų skaičius skiriasi labai ženkliai ir šis skirtumas negali būti paaiškintas tik tuo, kad gauta nepakankamai pranešimų. Todėl duomenys po preparato išleidimo į rinką nerodo padidėjusios preparato rizikos galimybių. Be to, manoma, kad pranešimų apie Implanon gauta daugiau negu spontanių pranešimų apie nepageidaujamas reakcijas apskritai, todėl CHMP nemano, kad remiantis spontaniais pranešimais apie krūtų vėžį Implanon naudojančioms pacientėms, būtų galima daryti prielaidą apie naujus šalutinio poveikio požymius. Informacijos, jau esančios preparato charakteristikų santraukos 4.4 dalyje, pakanka. Rinkodaros teisės turėtojas surinko duomenis iš atliekamų tyrimų ir visuose jų epidemiologiniai duomenys apie kontracepcijos, kurios sudėtyje yra tik progestogenų, (POC) ir krūtų vėžio rizikos sąsają yra negausūs ir daugiausiai atspindi injekcinių DMPA naudojimą. Taigi dauguma duomenų yra susiję su švirkščiamais POC, mažai duomenų yra apie kitus POC ir visai nėra duomenų apie Implanon. Patvirtinta, kad šie tyrimai turi trūkumų, pvz., trūksta duomenų apie sąsajas su POP, ribotos galimybės ištirti rizikos sąryšį pogrupiuose, be to, nėra jokių patikimų duomenų, kurie leistų ištirti implantų poveikį. Tam tikros svarbos turi preliminarūs duomenų analizė iš tebevykstančio kontrolinio progestogeną išskiriančios kontraceptinės IUS (Mirena) tyrimo (ICPE susitikimo pranešimas, 2008 m.). Nors Mirena levonorgestrelį išskiria labai mažomis dozėmis, duomenys turėtų būti susiję ir su implantais. Taip yra todėl, kad Mirena užtikrina nuolatinį ir ilgalaikį sistemiskai veikiančių progestogenų poveikį jaunoms moterims. Remiantis preliminarine analize, tyrimo hipotezė apie šalutinių reiškinių įtaką krūtų vėžio rizikai nėra pagrįsta. Tyrime numatyta tyrimo populiacijos amžiaus paklaida, leidžianti palyginti Implanon poveikį skirtingose grupėse ir todėl galutiniai šio tyrimo rezultatai bus svarbūs ir vertinant Implanon.

Iš esmės CHMP sutiko, kad šiuo metu nėra patikimų duomenų, įrodančių Implanon vartojimo ir padidėjusios krūties vėžio rizikos jaunoms moterims sąryšį. Galutiniai Mirena tyrimo rezultatai buvo vertinti kaip tinkami ir turėtų padėti įvertinti Implanon saugumą. Be to, pranešimai apie Implanon pašalinimą pacientėms, sergančioms krūties vėžiu, dalyvaujančioms JAV AMP programoje, suteikia vertingos informacijos apie įvairius atvejus, kurie turėtų būti pakankamai išsamūs. Mirena tyrimas ir pranešimai iš JAV AMP turėtų būti įtraukti į atnaujintus rizikos valdymo planus. CHMP nuomone, naujas epidemiologinis Implanon naudojančių pacienčių krūties vėžio tyrimas šiuo metu nėra reikalingas.

CHMP teigimu, kraujavimo sutrikimai yra tikėtini, taikant bet kurį tik progestogeno pagrindu veikiančią kontracepcijos metodą, ypač tais atvejais, jei metodas paremtas ovuliacijos slopinimu. Tai yra gerai žinoma ir kartais tai būna metodo pakeitimo priežastis. Tačiau, nors kraujavimas dažnai gali būti nenuspėjamas, daugelis moterų praneša, kad epizodų dažnumas ir bendras kraujavimo dienų skaičius, lyginant su normaliu menstruaciniu ciklu, sumažėjo. Beveik visoms moterims, netgi tom, kurios kraujuoja daugiau dienų, netenkamo kraujo kiekis yra mažesnis. Taigi daugeliui moterų kraujavimo ciklas palengvėja, nors numatyti kraujavimą kai kuriais atvejais gali būti sunku. CHMP teigimu, kraujavimo ciklo sutrikimai neturėtų būti laikomi sunkia sveikatos problema, nes tai išnyksta nutraukus kontracepciją bei nėra susiję su kokia nors žinoma rizika moters sveikatai. Patirtis rodo, kad kruopštus informavimas ir konsultavimas prieš pradedant taikyti šį metodą, taip kaip ir konsultavimas ir kraujavimo dienoraščio pildymas naudojimo metu, yra svarbūs siekiant užtikrinti ilgalaikį priimtinumą ir suderinamumą. Taip pat ir Implanon pašalinimas, esant nereguliariam kraujavimui, neturėtų būti vertinamas kaip rimtas padarinys, nes Implanon pašalinimo metu atliekama „chirurginė intervencija“ laikoma maža – jos metu atliekamas 0,5–1 cm paviršinis odos pjūvis, po kurio implantas lengvai išimamas. Buvo patvirtintas rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymas – tolimesnis kraujavimo duomenų informacijos atnaujinimas 4.8 dalyje pateikiant naujus JAV programos duomenis ir informacinės medžiagos apie kraujavimo ciklą pagerinimas.

CHMP požiūriu rašytinis informuotas sutikimas ES susijęs su preparatais, kurie vertinami kaip labai rizikingi, ir, kad informuoto sutikimo prašymo dėl Implanon, kaip vieno iš keleto plačiai naudojamų kontracepcijos metodų, pateikimas yra nepagrįstas ir parodys didelę riziką, kurios iš tiesų nėra.

Pagrindinė bet kurio kontraceptinio metodo nauda yra efektyvumas, o CHMP nuomone, Implanon yra labai efektyvus ir neturi jokių veiksmingumo sumažėjimo požymių nei trečiais naudojimo metais, nei apkūnioms moterims, ir kad šis preparato charakteristikų santraukos tekstas, susijęs su efektyvumu ir svoriu, yra tinkamas. Vienas kontracepcijos metodas visada neatitiks visų reikalavimų ir todėl kiekvienai moteriai yra reikalingas platus metodų pasirinkimas, kad būtų rastas metodas, atitinkantis dabartinius poreikius. Didelis implantų privalumas yra tas, kad nėra suderinamumo problemų ar virškinamojo trakto sutrikdymo, kas turi neigiamą įtaką kontraceptiko efektyvumui, tačiau yra nereguliaraus kraujavimo sukeliamų nepatogumų, kurie būdingi visiems nuolatiniams progestogenų pagrindu veikiančioms kontracepcijos metodams, slopinantiems ovuliaciją. CHMP teigimu, Implanon kontraceptinis efektyvumas yra geresnis nei kitų hormoninių kontraceptikų, o Perlo indeksas, vertintas naudojant Implanon, yra daug mažesnis nei vartojant kitus sisteminius hormoninius kontraceptikus, ir, žinoma, mažesnis nei vartojant peroralinius kontraceptikus, ypač tuos, kurie dažniausia būna nesuderinami ir sutrikdo virškinamojo trakto veiklą. CHMP mano, kad Implanon yra efektyvus kontracepcijos metodas, dėl kurio saugumo nekyla jokių abejonių, ir kad Implanon naudos ir rizikos santykis yra teigiamas. Laukiami papildomi šio svarstomo klausimo duomenys, kurie bus gauti iš aktyvios JAV stebėjimo programos, ypač duomenys apie tai, ar metodas efektyvus apkūnioms moterims.

CHMP, apsvarstęs paraiškoje pateiktus duomenis, laikėsi nuomonės, kad siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą medicininio preparato vartojimą, būtina tolesnė rizikos sumažinimo veikla. Rizikos valdymo planas bus pateiktas referencinei valstybei narei per 3 mėnesius. Jame bus numatyta veikla, minima rinkodaros teisės galiojimo pratęsimo sąlygose.

NUOMONĖS PAGRINDAS

CHMP mano, kad Implanon yra efektyvus kontracepcijos metodas, dėl kurio saugumo nekyla jokių abejonių, todėl, jo nuomone, Implanon naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

CHMP sutiko su šiuo pasiūlymu dėl rinkodaros teisės galiojimo pratęsimo sąlygų, kurį anksčiau pateikė referencinė valstybė narė:

Rinkodaros teisės galiojimas bus pratęstas 5 metams, nustatant šias sąlygas:

- Rinkodaros teisės turėtojas kas 12 mėnesių turės pateikti periodinius saugumo atnaujinimo protokolus.
- Rinkodaros teisės turėtojas kas 6 mėnesius pateiks ataskaitas, kuriose praneš apie visus nenumatytus nėštumo atvejus ir apie problemas, susijusias su implanto įterpimu (išėmimu) (IRRE), per artimiausią 5 metų rinkodaros teisės galiojimo laikotarpį.
- Su kas 6 mėnesius pateikiama IRRE ataskaita rinkodaros teisės turėtojas pateiks paskutinius JAV vykdomos stebėjimo programos (AMP) rezultatus.
- 2009 m. rinkodaros teisės turėtojas pateiks II tipo variaciją, kad būtų įtrauktas naujo tipo Implanon (Implanon NXT). Rizikos valdymo plano pasiūlymas, susijęs su Implanon NXT, bus šios variacijos dalis.
- Rinkodaros teisės turėtojas parengs tolesnę informaciją ir konsultacinę medžiagą sveikatos priežiūros specialistams ir moterims apie kraujavimą, kuris gali pasireikšti vartojant Implanon. Ši informacija galėtų būti pateikta moteriai, kai ji svarsto apie Implanon, kaip kontraceptiko, pasirinkimą.

Konkrečios anksčiau minėtų veiksmų dalys turi būti įtrauktos į rizikos valdymo plano pasiūlymą, kurį rinkodaros teisės turėtojas pateiks per tris mėnesius. Be to, į rizikos valdymo plano pasiūlymą turi būti įtraukti šie klausimai:

- AMP vykdymo metu, jei reikės išimti implantą anksčiau (taip pat ir nėštumo metu), bus vertinamas kūno svoris.
- Atnaujinta informacija apie kraujavimą, pateikta preparato charakteristikų santraukos 4.8 dalyje ir pakuotės lapelyje, kaip nurodyta rinkodaros teisės turėtojo žymėjimo pasiūlyme.

Kadangi

- preparatas naudingas tuo, kad gali būti ilgai naudojamas ir nekyla suderinamumo problemų
- teisingas įterpimas yra paprasta procedūra, o IRRE problemų galima išvengti ar jų skaičių sumažinti laikantis atnaujintų nurodymų ir mokymo medžiagos,
- jokių duomenų apie padidėjusią krūties vėžio riziką nebuvo gauta,
- kraujavimo ciklo sutrikimai neturėtų būti vertinami kaip sunkios sveikatos problemos,
- buvo įrodyta, kad Implanon yra efektyvus kontracepcijos metodas net ir apkūnioms moterims nepaisant mažų dozių,

CHMP rekomendavo pratęsti Implanon rinkodaros teisės galiojimą, kurios preparato charakteristikų santrauka, žymėjimas ir pakuotės lapelis yra pateikti III priede.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

Įteisinta Preparato charakteristikų santrauka, ženklėjimas ir pakuotės lapelis yra galutinės versijos Koordinavimo grupės suderintos procedūros metu.

IV PRIEDAS
RINKODAROS TEISĖS GALIOJIMO PRATĖSIMO SĄLYGOS

Nacionalinės kompetetingos institucijos, koordinuojamos referencinės valstybės narės, užtikrins, kad rinkodaros teisės turėtojas įvykdytų šias sąlygas:

Rinkodaros teisės galiojimas bus pratęstas 5 metams, nustatant šias sąlygas:

- Rinkodaros teisės turėtojas kas 12 mėnesių turės pateikti periodinius saugumo atnaujinimo protokolus.
- Rinkodaros teisės turėtojas kas 6 mėnesius pateiks ataskaitas, kuriose praneš apie visus nenumatytus nėštumo atvejus ir apie problemas, susijusias su implanto įterpimu (išėmimu) (IRRE), per artimiausią 5 metų rinkodaros teisės galiojimo laikotarpį.
- Su kas 6 mėnesius pateikiama IRRE ataskaita rinkodaros teisės turėtojas pateiks paskutinius JAV vykdomos stebėjimo programos (AMP) rezultatus.
- 2009 m. rinkodaros teisės turėtojas pateiks II tipo variaciją, kad būtų įtrauktas naujo tipo Implanon (Implanon NXT). Rizikos valdymo plano pasiūlymas, susijęs su Implanon NXT, bus šios variacijos dalis.
- Rinkodaros teisės turėtojas parengs tolesnę informaciją ir konsultacinę medžiagą sveikatos priežiūros specialistams ir moterims apie kraujavimą, kuris gali pasireikšti vartojant Implanon. Ši informacija galėtų būti pateikta moteriai, kai ji svarsto apie Implanon, kaip kontraceptiko, pasirinkimą.

Konkrečios anksčiau minėtų veiksmų dalys turi būti įtrauktos į rizikos valdymo plano pasiūlymą, kurį rinkodaros teisės turėtojas pateiks per tris mėnesius. Be to, į rizikos valdymo plano pasiūlymą turi būti įtraukti šie klausimai:

- AMP vykdymo metu, jei reikės išimti implantą anksčiau (taip pat ir nėštumo metu), bus vertinamas kūno svoris.
- Atnaujinta informacija apie kraujavimą, pateikta preparato charakteristikų santraukos 4.8 dalyje ir pakuotės lapelyje, kaip nurodyta rinkodaros teisės turėtojo žymėjimo pasiūlyme.