

I. PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA, STIPRUMS, LIETOŠANAS VEIDS, REĢISTRĀCIJAS
APLIECĪBU ĪPAŠNIEKI DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts ES/EEA</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks,</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Nīderlande		Implanon - Implantat	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai
Beļģija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nīderlande		Implanon	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai
Čehijas Republika	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nīderlande		Implanon	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai
Dānija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nīderlande		Implanon	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai
Somija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nīderlande		Implanon	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai
Francija	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Francija		Implanon	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai
Vācija	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Vācija		Implanon	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai
Ungārija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nīderlande		Implanon	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai

<u>Dalībvalsts ES/EEA</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks,</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Islande	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nīderlande		Implanon	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai
Īrija	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Īrija		Implanon 68 mg implant	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai
Itālija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nīderlande		Implanon	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai
Luksemburga	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nīderlande		Implanon	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai
Malta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Lielbritānija		Implanon	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai
Nīderlande	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nīderlande		Implanon 68 mg	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai
Norvēģija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nīderlande		Implanon	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai

<u>Dalībvalsts ES/EEA</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks,</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Portugāle	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Portugāle		Implanon	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai
Slovākijas Republika	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nīderlande		Implanon	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai
Spānija	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona Spānija		Implanon	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai
Zviedrija	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Nīderlande		Implanon	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai
Lielbritānija	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Lielbritānija		Implanon	68 mg	Implants	Subkutānai lietošanai

II PIELIKUMS
ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

IMPLANON ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS

Implanon ir bioloģiski nesadalāms, ilgstošas darbības, tikai progestagēnu saturošs implants, kas ievietots zem ādas. Nepieciešamais lietošanas ilgums ir trīs gadi. Implantu veido viens 4 cm garš stienis 2 mm diametrā, kas satur 68 mg etonogestrela (ENG), kas disperģēts etilēnvīnīlacetāta (EVA) kopolimēra matricē. *Implanon* izdalītā etonogestrela deva atbilst 60–70 µg dienā neilgi pēc ievietošanas; tā samazinās līdz aptuveni 40 µg dienā otrā gada sākumā un līdz aptuveni 25–30 µg dienā 3. gada beigās. *Implanon* kontracetīvā darbība tiek sasniegta, galvenokārt nomācot ovulāciju. *Implanon* reģistrēja Eiropas Savienībā starptautiskās atzīšanas procedūrā ar Nīderlandi (NL) kā atsauces dalībvalsti un tas tiek tirgots kopš 1998. gada indikācijai „kontracepcija”. Pirmo reizi *Implanon* pārreģistrācija Eiropā tika veiksmīgi pabeigta 2003. gadā. Kopumā visā pasaulē līdz 2008. gada jūlijam bija pārdoti aptuveni pieci miljoni *Implanon* implantu. Otrreiz pārreģistrācija Eiropā tika uzsākta 2007. gada septembrī, kad lielākā daļa Eiropas Savienības dalībvalstu vienojās, ka ieguvumu un riska attiecība ir joprojām labvēlīga un atbalstīja atsauces dalībvalsts ieteikumu pārreģistrēt zālēs vēl uz pieciem gadiem. Taču oponentojošā attiecīgā dalībvalsts izteica vairākas bažas, uzskatot otrreizēju pārreģistrāciju par nepieņemamu. Lieta tika nosūtīta Savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (CMD(h)), un atsauces dalībvalsts veica novērtējumu. Tā kā 60. dienā vienošanās nebija panākta, procedūra tika nodota CHMP kompetencē. CHMP novērtēja iesniegto dokumentāciju un pieejamos datus, tostarp oponentojošās attiecīgās dalībvalsts izvirzītos jautājumus.

CHMP uzskatīja, ka ar ievietošanu, pārvietošanu un izņemšanu saistīti traucējumi (visus kopā apzīmējot ar IIST) rodas reti un aizvien retāk. Ir svarīgi un pašsaprotami, ka katram, kas ievieto/izņem implantu, jābūt labi apmācītam un jāpārzina šīs procedūras, jo nepareiza ievietošana radīs problēmas implanta izņemšanas laikā. CHMP uzskata, ka pareiza ievietošana ir vienkārša procedūra un ka IIST var novērst vai mazināt, ievērojot papildinātos norādījumus un mācību materiālus. Reģistrācijas apliecības īpašniekam lūdza ziņot par aktīvas IIST novērošanas programmas rezultātiem ASV. Tā kā ASV veiktā aktīvas novērošanas programma neietver jauno ievietošanas ierīci (*Implanon NXT*), reģistrācijas apliecības īpašnieku lūdza stingri uzraudzīt jaunās ievietošanas ierīces ieviešanu un veikspēju riska pārvaldības plāna ietvaros.

CHMP apzināja nepietiekamas ziņošanas problēmu, bet neuzskatīja, ka būtu saņemti signāli, kas liecinātu par palielinātu krūts vēža risku. Atšķirība starp novēroto un paredzēto gadījumu skaitu ir nozīmīga un nav izskaidrojama tikai ar nepietiekamu ziņošanu. Tādēļ šie pēcreģistrācijas dati neatbalsta palielināta riska iespējamību. Turklāt uzskata, ka nepietiekamas ziņošanas līmenis *Implanon* ir mazāks nekā aktīva ziņošana par zāļu izraisītām blakusparādībām kopumā, tādēļ CHMP neuzskata, ka spontāni ziņojumi par krūts vēzi *Implanon* lietotājiem ir jauns signāls par blakusparādību. Informāciju, kas jau ir iekļauta zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā, uzskata par pietiekamu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir apkopojis informāciju par pieejamiem nozīmīgiem pētījumiem un epidemioloģisko datu par saistību starp tikai progestagēnu saturošu kontracepciju (TPK) un krūts vēzi ir maz un tie galvenokārt atspoguļo injicējamā depo medroksiprogesterona acetāta lietošanu. Līdz ar to lielākā daļa datu ir saistīta ar injicējamu tikai progestagēnu saturošu kontracepciju. Ir nedaudz datu par citiem tikai progestagēnu saturošas kontracepcijas veidiem, bet informācija par *Implanon* nav pieejama. Atzīts, ka pieejamiem pētījumiem ir ierobežojumi, piemēram, nav datu par saistību ar tikai progestagēnu saturošu kontracepciju, ir ierobežota iespēja, lai noteiktu riska attiecības apakšgrupās, un nav papildu nozīmīgu datu, lai novērtētu implantu ietekmi. Zināma nozīme ir notiekoša gadījuma kontroles pētījuma ar progestagēnu izdalošu kontracetīvu intrauterīno spirāli (*Mirena*) datu starpanalīzei (ICPE sanāksmes ziņojums, 2008. gads). Lai gan *Mirena* izdala levonorgestrelu ļoti mazā devā, dati varētu būt nozīmīgi arī implantiem, jo *Mirena* izraisa nepārtrauktu un ilgstošu sistēmisku progestagēna ietekmi jaunām sievietēm. Starpanalīze neatbalsta pētījuma hipotēzi par blakusparādību – krūts vēža risku. Pētījums ietver korekciju atbilstoši pētījuma populācijas vecumam, ļaujot veikt salīdzinājumu ar *Implanon* lietotāju populāciju un tādēļ šā pētījuma galīgie rezultāti būs nozīmīgi arī *Implanon*.

Apkopojot informāciju, CHMP piekrita, ka pašlaik nav viennozīmīgu pierādījumu saistībai starp *Implanon* ietekmi un palielinātu krūts vēža risku jaunām sievietēm. *Mirena* pētījuma galīgie rezultāti

tika uzskatīti par nozīmīgiem un tiem būtu jāveicina *Implanon* drošības novērtēšana. Turklāt ziņojumi par *Implanon* izņemšanu krūts vēža slimniecei ASV veiktajā aktīvas novērošanas programmā dos vērtīgu un salīdzinoši pilnīgu informāciju no gadījumu sērijām. *Mirena* pētījums un ASV veiktās aktīvās novērošanas programmas (ANP) ziņojumi būtu jāiekļauj papildinātajā riska pārvaldības plānā. *CHMP* secināja, ka pašlaik nav pamatots jauns epidemioloģisks pētījums par krūts vēzi *Implanon* lietotājiem.

CHMP uzskatīja, ka neregulāra asiņošana ir gaidāma, lietojot visus tikai progestagēnu saturošus līdzekļus, jo īpaši tos, kas nomāc ovulāciju. Tas ir labi zināms fakts, turklāt tas dažreiz ir līdzekļa lietošanas pārtraukšanas iemesls. Lai gan asiņošanas raksturs nereti ir neparedzams, tomēr daudzas sievietes ziņo par asiņošanas biežuma un kopējā asiņošanas dienu skaita samazināšanos, salīdzinot ar normālo menstruālo ciklu. Gandrīz visām sievietēm samazinās kopējais asins zudums, pat tām, kurām palielinās asiņošanas dienu skaits. Tādēļ daudzas sievietes patiesībā gūst labumu attiecībā uz asiņošanas raksturu, lai gan dažām kā problēma aizvien var būt paredzamības trūkums. *CHMP* secināja, ka asiņošanas rakstura traucējumi nav uzskatāmi par nopietnu veselības problēmu, jo tie izzūd tūlīt pēc līdzekļa lietošanas pārtraukšanas un nav saistīti ar kādu zināmu risku sievietes veselībai. Līdz šim iegūtā pieredze liecina, ka rūpīga informēšana un padoma došana pirms līdzekļa lietošanas uzsākšanas, kā arī atbalsta konsultēšana un asiņošanas dienasgrāmatas rakstīšana lietošanas laikā ir nozīmīgi pasākumi līdzekļa pieņemamībai ilgtermiņā un līdzestībai. Tāpat *Implanon* izņemšana neregulāras asiņošanas dēļ nav jāuzskata par nopietnām sekām, jo „ķirurģiskā iejaukšanās” *Implanon* izņemšanai uzskatāma par minimālu, kuras gadījumā nepieciešams 0,5–1 cm garš virspusējs iegriezums ādā, kas ļauj viegli izņemt implantu. Tika apstiprināts reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājums turpmāk papildināt informāciju par asiņošanu 4.8. apakšpunktā ar jauniem ASV iegūtiem datiem un uzlabot informatīvo materiālu par asiņošanas raksturu.

CHMP uzskata, ka rakstveida informēta piekrišana Eiropas Savienībā ir saistīta ar līdzekļiem, kam pierādīts nopietns risks, un ka prasība ieviest informētas piekrišanas došanu *Implanon*, viena no plaši izmantota kontracepcijas līdzekļa, lietošanai, nav pamatota un būtu spēcīgs signāls par risku, kāds noteikti nepastāv.

Jebkuras kontracepcijas metodes galvenais ieguvums ir iedarbīgums, un *CHMP* uzskata, ka *Implanon* ir teicams iedarbīgums bez norādēm par tā mazināšanos ne trīs gadus ilgas lietošanas laikā, ne sievietēm ar lielu ķermeņa masu un ka pašreizējais teksts zāļu aprakstā par iedarbīgumu un ķermeņa masu ir piemērots. Viens kontracepcijas līdzeklis nekad neapmierinās visas prasības, un tādēļ ir nepieciešama plaša līdzekļu izvēle, lai katra sieviete atrastu pašreizējām vajadzībām atbilstošu līdzekli. Liels implantu ieguvums salīdzinājumā ar trūkumiem – neregulāru asiņošanu, kas novērojama visiem tikai progestagēnu saturošiem līdzekļiem, kas nomāc ovulāciju, ir kontraceptīvo iedarbīgumu nelabvēlīgi ietekmējošo līdzestības un kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu neesamība. *CHMP* secināja, ka *Implanon* kontraceptīvais iedarbīgums ir lielāks nekā citiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem un ka *Implanon* Perla indekss ir nozīmīgi mazāks nekā citiem sistēmiskiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem un pārliecinoši mazāks nekā kombinētiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem, jo īpaši tādēļ, ka šiem līdzekļiem raksturīga lietošanas norādījumu neievērošana un kuņģa-zarnu trakta traucējumi. Tātad *CHMP* uzskata, ka *Implanon* ir iedarbīgs kontracepcijas līdzeklis bez redzamām drošības problēmām un ka *Implanon* ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga. Tiek gaidīti papildu dati, ko iegūs ASV veiktajā aktīvas novērošanas programmā, jo īpaši informācija par iedarbīgumu sievietēm ar lieko svaru.

CHMP, izvērtējot pieteikumā iesniegtos datus, secināja, ka drošai un efektīvai zāļu lietošanai nepieciešami turpmāki riska mazināšanas pasākumi. Riska pārvaldības plāns tiks iesniegts atsaucēs dalībvalstij trīs mēnešu laikā un ietvers pasākumus, kas minēti pārreģistrācijas nosacījumos.

LĒMUMA PAMATOJUMS

CHMP uzskata, ka *Implanon* ir iedarbīgs kontracepcijas līdzeklis bez redzamām drošības problēmām un ka *Implanon* ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga.

CHMP vienojās par šādu ierosinājumu pārreģistrācijas nosacījumiem, ko iepriekš iesniedza atsauces dalībvalsts:

pārreģistrācijas rezultātā reģistrācijas apliecība tiks izsniegta uz pieciem gadiem ar šādiem nosacījumiem:

- reģistrācijas apliecības īpašnieks turpinās sagatavot periodiski atjaunojamās drošības (*PSUR*) ziņojumus reizi 12 mēnešos;
- reģistrācijas apliecības īpašnieks turpinās sagatavot ziņojumus reizi sešos mēnešos par visiem neplānotas grūtniecības gadījumiem un ar implanta ievietošanu/izņemšanu saistītām problēmām (IIST) nākamo piecu pārreģistrācijas perioda gadu laikā;
- kopā ar ziņojumu par problēmām, kas ir saistītas ar implanta ievietošanu un izņemšanu, reģistrācijas apliecības īpašnieks reizi sešos mēnešos iesniegs ASV notiekošās aktīvās novērošanas programmas (*AMP*) jaunākos rezultātus;
- reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniegs 2. tipa variāciju 2009. gadā jauna *Implanon* (*Implanon NXT*) ieviešanai; riska pārvaldības plāna ierosinājums *Implanon NXT* būs šīs variācijas daļa;
- reģistrācijas apliecības īpašnieks sagatavos turpmāku informāciju un informatīvus materiālus veselības aprūpes speciālistiem un sievietēm par asiņošanas raksturu, kāds var būt *Implanon* lietošanas laikā, ko izsniegt sievietei, kad viņa apsver *Implanon* kā kontracepcijas līdzekļa lietošanu.

Nozīmīgām iepriekš minēto pasākumu daļām jābūt iekļautām riska pārvaldības plāna ierosinājumā, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks prezentēs trīs mēnešu laikā. Turklāt riska pārvaldības plāna ierosinājumā jāiekļauj šādi punkti:

- agrīna implanta izņemšanas gadījumā aktīvas novērošanas programmas laikā (arī grūtniecības gadījumā) tiks jautāta ķermeņa masa;
- informācijas par asiņošanu papildināšana zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā, kā ierosināts reģistrācijas apliecības īpašnieka sagatavotajā marķējuma teksta projektā.

Tā kā:

- redzamie ieguvumi ir ilgstoša lietošana un līdzestības problēmu neesamība;
- pareiza ievietošana ir vienkārša procedūra, un ar implanta ievietošanu un izņemšanu saistītās problēmas var novērst vai mazināt, ievērojot papildinātos norādījumus un mācību materiālus;
- signāli par palielinātu krūts vēža risku nav konstatēti;
- asiņošanas rakstura traucējumi nav uzskatāmi par nopietnu veselības problēmu;
- par *Implanon* saņemti skaidri pierādījumi kā par iedarbīgu kontracepcijas līdzekli – arī sievietēm ar lieko svaru, neskatoties uz mazo devu

CHMP ieteica pārreģistrēt *Implanon*, un tā zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir iekļauti III pielikumā.

PIELIKUMS III

ZĀĻU APRAKSTS, MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Spēkā esošais zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir galīgās redakcijas, par kurām vienošanās panākta koordinācijas grupas darba rezultātā.

IV PIELIKUMS
PĀRREĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI

Valstu atbildīgajām iestādēm atsaucēs dalībvalsts virsvadībā jānodrošina, lai reģistrācijas apliecības īpašnieki izpildītu šādus nosacījumus:

pārreģistrācijas rezultātā reģistrācijas apliecība tiks izsniegta uz pieciem gadiem ar šādiem nosacījumiem:

- reģistrācijas apliecības īpašnieks turpinās sagatavot periodiski atjaunojamo drošības (*PSUR*) ziņojumus reizi 12 mēnešos;
- reģistrācijas apliecības īpašnieks turpinās sagatavot ziņojumus reizi sešos mēnešos par visiem neplānotas grūtniecības gadījumiem un ar implanta ievietošanu/izņemšanu saistītām problēmām (*IIST*) nākamo piecu pārreģistrācijas perioda gadu laikā;
- kopā ar ziņojumu par problēmām, kas ir saistītas ar implanta ievietošanu un izņemšanu, reģistrācijas apliecības īpašnieks reizi sešos mēnešos iesniegs ASV notiekošās aktīvās novērošanas programmas (*ANP*) jaunākos rezultātus;
- reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniegs 2. tipa variāciju 2009. gadā jauna *Implanon* (*Implanon NXT*) ieviešanai; riska pārvaldības plāna ierosinājums *Implanon NXT* būs šīs variācijas daļa;
- reģistrācijas apliecības īpašnieks sagatavos turpmāku informāciju un informatīvus materiālus veselības aprūpes speciālistiem un sievietēm par asiņošanas raksturu, kāds var būt *Implanon* lietošanas laikā, ko izsniegt sievietei, kad viņa apsver *Implanon* kā kontracepcijas līdzekļa lietošanu.

Nozīmīgām iepriekš minēto pasākumu daļām jābūt iekļautām riska pārvaldības plāna ierosinājumā, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks prezentēs trīs mēnešu laikā. Turklāt riska pārvaldības plāna ierosinājumā jāiekļauj šādi punkti:

- agrīna implanta izņemšanas gadījumā aktīvas novērošanas programmas laikā (arī grūtniecības gadījumā) tiks jautāta ķermeņa masa;
- informācijas par asiņošanu papildināšana zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā, kā ierosināts reģistrācijas apliecības īpašnieka sagatavotajā marķējuma teksta projektā.