

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTU LECZNICZEGO,
DROGA PODANIA, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie EU/EEA</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Holandia		Implanon - Implantat	68 mg	Implant	Podanie podskórne
Belgia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holandia		Implanon	68 mg	Implant	Podanie podskórne
Czechy	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holandia		Implanon	68 mg	Implant	Podanie podskórne
Dania	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holandia		Implanon	68 mg	Implant	Podanie podskórne
Finlandia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holandia		Implanon	68 mg	Implant	Podanie podskórne
Francja	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Francja		Implanon	68 mg	Implant	Podanie podskórne
Niemcy	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Niemcy		Implanon	68 mg	Implant	Podanie podskórne

<u>Państwo Członkowskie EU/EEA</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Węgry	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holandia		Implanon	68 mg	Implant	Podanie podskórne
Islandia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holandia		Implanon	68 mg	Implant	Podanie podskórne
Irlandia	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Irlandia		Implanon 68 mg implant	68 mg	Implant	Podanie podskórne
Włochy	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holandia		Implanon	68 mg	Implant	Podanie podskórne
Luksemburg	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holandia		Implanon	68 mg	Implant	Podanie podskórne
Malta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Wielka Brytania		Implanon	68 mg	Implant	Podanie podskórne
Holandia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holandia		Implanon 68 mg	68 mg	Implant	Podanie podskórne

<u>Państwo Członkowskie EU/EEA</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Norwegia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holandia		Implanon	68 mg	Implant	Podanie podskórne
Portugalia	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Portugalia		Implanon	68 mg	Implant	Podanie podskórne
Slowacja	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holandia		Implanon	68 mg	Implant	Podanie podskórne
Hiszpania	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellà de Llobregat, Barcelona Hiszpania		Implanon	68 mg	Implant	Podanie podskórne
Szwecja	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Holandia		Implanon	68 mg	Implant	Podanie podskórne
Wielka Brytania	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Wielka Brytania		Implanon	68 mg	Implant	Podanie podskórne

ANEKS II
WNIOSKI NAUKOWE

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU IMPLANON

Preparat Implanon to nieulegający biodegradacji, długo działający, zawierający wyłącznie progestagen antykoncepcyjny implant do wszczepiania podskórnego. Zalecany czas stosowania implantu to 3 lata. Implant ma kształt pręcika o długości 4 cm i średnicy 2 mm i zawiera 68 mg etonogestrelu (ENG) rozproszonego w macierzy kopolimeru etyleny/octanu winylu. Bezpośrednio po wszczepieniu dawka etonogestrelu uwalnianego z preparatu Implanon wynosi 60-70 µg/dobę, na początku drugiego roku dawka ta zmniejsza się do około 40 µg/dobę, a pod koniec trzeciego roku wynosi około 25-30 µg/dobę. Działanie antykoncepcyjne preparatu Implanon jest głównie wynikiem zahamowania owulacji. Preparat Implanon został zatwierdzony w Unii Europejskiej na drodze procedury wzajemnego uznania, w której referencyjnym państwem członkowskim była Holandia, i jest obecny na rynku od 1998 r. ze wskazaniem do stosowania: „*antykoncepcja*”. W 2003 r. przeprowadzono pierwszą europejską procedurę odnowienia pozwolenia na dopuszczenie preparatu Implanon do obrotu. Do lipca 2008 r. na całym świecie sprzedano łącznie około 5 milionów implantów preparatu Implanon. We wrześniu 2007 r. zapoczątkowano drugą europejską procedurę odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wtedy większość państw członkowskich Unii Europejskiej uznała zgodnie, że profil korzyści do ryzyka preparatu jest nadal pozytywny i poparła wniosek referencyjnego państwa członkowskiego o odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na okres kolejnych 5 lat. Wpłynęło jednak wiele zastrzeżeń ze strony zainteresowanych państw członkowskich, które uznały drugie odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu za niemożliwe do zaakceptowania. Zagadnienie przedstawiono CMD(h) i referencyjne państwo członkowskie przeprowadziło ocenę. Ponieważ do dnia 60. nie osiągnięto porozumienia, procedura została przekazana do CHMP. CHMP ocenił dokumentację i dostępne dane, włącznie z zastrzeżeniami zgłoszonymi przez sprzeciwiające się odnowieniu zainteresowane państwa członkowskie.

CHMP uznał, że częstość występowania incydentów związanych ze wszczepianiem, przemieszczaniem się i usuwaniem implantu (znanych pod wspólną nazwą IRRE) jest niska i ma tendencję do zmniejszania się. Jest szczególnie istotne i powinno być oczywiste, aby zabiegi wszczepiania/usuwania implantu były wykonywane przez dobrze wyszkolony i doświadczony personel, ponieważ nieprawidłowe wszczepienie implantu prowadzi do problemów podczas jego usuwania. CHMP uważa, że prawidłowe wszczepienie implantu to prosty zabieg oraz że dzięki przestrzeganiu zaktualizowanych instrukcji i materiałów szkoleniowych można zapobiec problemom związanym z IRRE lub zmniejszyć ich liczbę. Podmiot odpowiedzialny został poproszony o przedstawienie wyników programu czynnego monitorowania IRRE (ang. active monitoring program - AMP) trwającego w Stanach Zjednoczonych. Ponieważ trwający w Stanach Zjednoczonych AMP nie dotyczy nowego aplikatora (Implanon NXT), podmiot odpowiedzialny został również poproszony o dokładną kontrolę wprowadzania i przedstawiania nowego aplikatora jako część planu zarządzania ryzykiem (RMP).

CHMP uznał, że brak jakichkolwiek sygnałów, które wskazywałyby na wzrost ryzyka raka gruczołu piersiowego, chociaż przyznał, że może istnieć kwestia niedostatecznego zgłaszania. Jednak różnica pomiędzy obserwowaną a przewidywaną liczbą przypadków jest znaczna i jest mało prawdopodobne, by było to spowodowane wyłącznie niedostatecznym zgłaszaniem. Zatem możliwość zwiększonego ryzyka nie jest poparta wynikami badań postmarketingowych. Ponadto zakłada się, że stopień niedostatecznego zgłaszania działań niepożądanych dla preparatu Implanon jest niższy w porównaniu z ogólnie spontanicznie zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, dlatego CHMP nie uważa, że spontaniczne zgłoszenia raka gruczołu piersiowego u kobiet stosujących preparat Implanon są nowym sygnałem działania niepożądanego. Informacje zamieszczone już wcześniej w punkcie 4.4 ChPL uznaje się za wystarczające.

Podmiot odpowiedzialny opracował wyniki odpowiednich dostępnych badań. Ogólna liczba danych epidemiologicznych dotyczących związku pomiędzy antykoncepcją progestagenową (progestogen-only contraception - POC) a ryzykiem raka gruczołu piersiowego jest niewielka, przy czym dane dotyczą głównie stosowania DMPA w postaci wstrzyknięć. Większość danych odnosi się do POC w postaci wstrzyknięć, niewiele jest danych dotyczących innych rodzajów antykoncepcji progestagenowej, brak danych dotyczących preparatu Implanon. Wiadomo jest, że dostępne badania

mają ograniczenia, np. brak wyników wskazujących na powiązania z doustną antykoncepcją progestagenową, ograniczona możliwość oceny ryzyka w podgrupach, a także brak istotnych wyników oceny skutków stosowania implantów. Pewne odniesienia można znaleźć w bieżącej analizie wyników trwającego badania kliniczno-kontrolnego do oceny antykoncepcji za pomocą wkładki wewnątrzmacicznej (intrauterine device - IUD) uwalniającej progestagen (Mirena) (raport z posiedzenia ICPE w 2008 r.). Chociaż preparat Mirena uwalnia lewonorgestrel w bardzo małej dawce, wyniki badania można odnieść także do implantów. Jest to możliwe, ponieważ preparat Mirena stanowi ciągłą, długoterminową, ogólnoustrojową ekspozycję na progestagen u młodych kobiet. Na podstawie analizy tymczasowej hipoteza o występowaniu działania niepożądanego w postaci zagrożenia rakiem gruczołu piersiowego nie znajduje poparcia. W badaniu przyjęto poprawki uwzględniające wiek badanej populacji, co umożliwia porównanie z populacją stosującą Implanon, tak więc ostateczne wyniki badania będą dotyczyć również preparatu Implanon.

Podsumowując, CHMP uznał, że obecnie brak jest istotnych dowodów na poparcie związku pomiędzy ekspozycją na działanie preparatu Implanon a wzrostem ryzyka wystąpienia raka gruczołu piersiowego u młodych kobiet. Uznano, że końcowe wyniki badania oceniającego preparat Mirena będą mogły być odniesione do preparatu Implanon i powinny być uwzględnione w ocenie jego bezpieczeństwa. Ponadto raporty o usunięciach preparatu Implanon u pacjentek z rakiem gruczołu piersiowego, pochodzące z programu AMP realizowanego w Stanach Zjednoczonych, dostarczają prawdopodobnie wartościowych informacji z serii przypadków po zakończeniu obserwacji. Badanie oceniające preparat Mirena i raporty z programu AMP w Stanach Zjednoczonych powinny zostać włączone do zaktualizowanego planu zarządzania ryzykiem. Zdaniem CHMP nowe badanie epidemiologiczne raka gruczołu piersiowego u osób stosujących preparat Implanon na dzień dzisiejszy nie znajduje uzasadnienia.

CHMP uznał, że nieregularne krwawienia mogą wystąpić we wszystkich metodach antykoncepcji progestagenowej, zwłaszcza w tych, w których dochodzi do zahamowania owulacji. Problem ten jest dobrze znany i często stanowi przyczynę przerwania stosowania leku. Jednakże pomimo często nieprzewidywalnego schematu krwawienia wiele kobiet obserwuje zmniejszenie częstości występowania krwawień i całkowitej liczby dni, w których występuje krwawienie, w porównaniu z ich fizjologicznym cyklem krwawień miesięcznych. U prawie wszystkich kobiet, włącznie z tymi, u których zwiększa się liczba dni z krwawieniem, całkowita utrata krwi zmniejsza się. Zatem dla wielu kobiet model krwawienia okazuje się korzystny, chociaż brak przewidywalności może stanowić problem dla niektórych z nich. CHMP uznał, że zaburzenia cyklu krwawienia nie powinny być traktowane jako poważny problem zdrowotny, ponieważ zanikają one natychmiast po zaprzestaniu stosowania leku i nie są związane z jakimkolwiek znanym zagrożeniem zdrowia kobiet. Ogólne doświadczenie wskazuje, że dokładne informacje i poradnictwo przed wdrożeniem metody oraz poradnictwo wspierające i prowadzenie dziennika krwawień podczas jej stosowania są istotne w długoterminowej akceptacji metody i współpracy. Podobnie usunięcie preparatu Implanon z powodu nieregularnego krwawienia nie powinno być traktowane jako poważne następstwo, ponieważ „zabieg chirurgiczny” w celu usunięcia implantu Implanon to interwencja minimalna wymagająca 0,5-1 cm nacięcia powierzchownego skóry, po którym implant może być z łatwością wyjęty. Propozycja podmiotu odpowiedzialnego, aby ponownie zaktualizować dane dotyczące krwawień w punkcie 4.8, dodając nowe dane z programu amerykańskiego oraz aby udoskonalić materiały informacyjne dotyczące krwawień, została przyjęta.

W opinii CHMP pisemna świadoma zgoda w Unii Europejskiej dotyczy produktów, dla których ustalono poważne zagrożenia, a wprowadzenie wniosku o świadomą zgodę dla preparatu Implanon, jednej z wielu szeroko stosowanych metod antykoncepcji, jest nieuzasadnione i mogłoby wyraźnie sygnalizować ryzyko, które z pewnością nie występuje.

Podstawową korzyścią każdej metody antykoncepcji jest skuteczność i CHMP uznał, że preparat Implanon wykazuje doskonałą skuteczność przy braku dowodów na spadek działania podczas trzeciego roku stosowania, także u kobiet otyłych, i że obecne informacje w ChPL dotyczące skuteczności i masy ciała są odpowiednie. Jedna metoda antykoncepcji nie spełni każdorazowo wszystkich oczekiwań, dlatego konieczny jest szeroki wybór metod, aby każda kobieta mogła znaleźć metodę odpowiadającą jej aktualnym potrzebom. Znaczną korzyścią wynikającą ze stosowania implantów jest brak problemów z zastosowaniem się do wymogów leczenia i niewystępowanie

zaburzeń żołądkowo-jelitowych, które mają negatywny wpływ na skuteczność antykoncepcji, w przeciwieństwie do niedogodności wynikających z nieregularnych krwawień występujących przy wszystkich ciągłych progestagenowych metodach hamowania owulacji. CHMP uznał, że skuteczność antykoncepcyjna preparatu Implanon jest wyższa niż innych hormonalnych leków antykoncepcyjnych i że wskaźniki Pearl dla preparatu Implanon są znacznie niższe w porównaniu z innymi lekami antykoncepcyjnymi o działaniu ogólnoustrojowym i z pewnością niższe w porównaniu ze skojarzonymi hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi, z uwagi na problemy ze stosowaniem się do wymogów leczenia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe występujące podczas ich stosowania. Ostatecznie CHMP uznaje preparat Implanon za skuteczną metodę antykoncepcji bez wyraźnych zagrożeń i stwierdza, że profil korzyści do ryzyka tego leku jest dodatni. Oczekuje się dodatkowych danych z trwającego amerykańskiego programu czynnego monitorowania, zwłaszcza dotyczące skuteczności preparatu u otyłych kobiet.

Po rozpatrzeniu danych przedstawionych we wniosku, CHMP wyraża opinię, że dla bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego niezbędne są dalsze czynności minimalizujące ryzyko. Plan zarządzania ryzykiem zostanie przedstawiony referencyjnemu państwu członkowskiemu w ciągu 3 miesięcy i będzie zawierać czynności wymienione w warunkach odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

PODSTAWY OPINII

Podsumowując, CHMP uznaje preparat Implanon za skuteczną metodę antykoncepcji o nieznanym profilu korzyści do ryzyka preparatu Implanon jest dodatni.

CHMP zatwierdził następujące, przedstawione wcześniej przez referencyjne państwo członkowskie propozycje warunków odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Odnowienie zostanie przyznane na okres 5 lat na następujących warunkach:

- Co 12 miesięcy podmiot odpowiedzialny będzie składał aktualne raporty o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR).
- Przez okres kolejnych 5 lat odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, co 6 miesięcy, podmiot odpowiedzialny będzie składał raporty dotyczące wszystkich nieplanowanych ciąży i problemów związanych ze wszczepianiem/usuwaniem implantu (IRRE).
- Co 6 miesięcy, wraz z raportem IRRE, podmiot odpowiedzialny przedstawi ostatnie wyniki trwającego w Stanach Zjednoczonych programu czynnego monitorowania (AMP).
- W 2009 r. podmiot odpowiedzialny przedłoży wniosek o zmianę typu II w celu wprowadzenia nowego preparatu Implanon (Implanon NXT). Częścią tej zmiany będzie propozycja planu zarządzania ryzykiem dla preparatu Implanon NXT.
- Podmiot odpowiedzialny będzie opracowywał dalsze informacje i materiały pomocnicze dla personelu służby zdrowia i kobiet dotyczące modeli krwawień, jakie mogą występować podczas stosowania preparatu Implanon, z którymi będzie mogła zapoznać się dana osoba podczas podejmowania decyzji o stosowaniu preparatu Implanon jako metody antykoncepcji.

Odpowiednie części powyższych działań powinny zostać włączone do propozycji planu zarządzania ryzykiem (RMP) przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny w ciągu trzech miesięcy. Ponadto w propozycji RMP powinny zostać zawarte następujące zagadnienia:

- W przypadkach wczesnego usuwania implantu (także z powodu ciąży) będzie dokonana ocena masy ciała w czasie usunięcia w AMP.
- Uaktualnianie informacji dotyczących występowania krwawienia zamieszczonych w punkcie 4.8 ChPL i ulotce informacyjnej zgodnie z propozycją oznakowania przedstawioną przez podmiot odpowiedzialny.

Zważywszy, że

- oczywistymi korzyściami są: długi okres użytkowania i brak problemów z zastosowaniem się do wymogów leczenia,
- prawidłowe wszczepienie jest prostym zabiegiem, a przestrzegając aktualnych instrukcji i materiałów szkoleniowych można zapobiec lub ograniczyć problemy IRRE,
- nie odnotowano sygnałów sugerujących zwiększone ryzyko raka gruczołu piersiowego,
- zaburzenia cyklu krwawień nie powinny być uznawane za poważny problem dotyczący zdrowia publicznego,
- preparat Implanon posiada jasno udowodnioną skuteczność antykoncepcyjną – także u kobiet otyłych – pomimo niskiej dawki.

CHMP zalecił odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dla którego charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały zamieszczone w Aneksie III dla preparatu Implanon.

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego, Ulotka dla pacjenta oraz aktualne wzory opakowań zostały zaakceptowane podczas spotkania grupy koordynującej.

ANEKS IV

WARUNKI ODNOWIENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

W gestii kompetentnych władz w poszczególnych państwach, koordynowanych przez referencyjne państwo członkowskie leży zapewnienie, by podmioty posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dopełniły następujących warunków:

Odnowienie zostanie przyznane na okres 5 lat na następujących warunkach:

- Co 12 miesięcy podmiot odpowiedzialny będzie składał aktualne raporty o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR).
- Przez okres kolejnych 5 lat odnowienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, co 6 miesięcy, podmiot odpowiedzialny będzie składał raporty dotyczące wszystkich nieplanowanych cięż i problemów związanych ze wszczepianiem/usuwaniem (IRRE).
- Co 6 miesięcy, wraz z raportem IRRE, podmiot odpowiedzialny przedstawi ostatnie wyniki trwającego w Stanach Zjednoczonych programu czynnego monitorowania (AMP).
- W 2009 r. podmiot odpowiedzialny wniesie wniosek o zmianę typu II w celu wprowadzenia nowego preparatu Implanon (Implanon NXT). Częścią tej zmiany będzie propozycja planu zarządzania ryzykiem (RMP) dla preparatu Implanon NXT.
- Podmiot odpowiedzialny będzie opracowywał dalsze informacje i materiały pomocnicze dla personelu służby zdrowia i kobiet, dotyczące modeli krwawień, jakie mogą występować podczas stosowania preparatu Implanon, z którymi będzie mogła zapoznać się dana osoba podczas podejmowania decyzji o stosowaniu preparatu Implanon jako metody antykoncepcji.

Odpowiednie części powyższych działań powinny zostać włączone do propozycji planu zarządzania ryzykiem (RMP) przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny w ciągu trzech miesięcy. Ponadto w propozycji RMP powinny zostać zawarte następujące zagadnienia:

- W przypadkach wczesnego usuwania implantu (także z powodu ciąży) będzie dokonana ocena masy ciała w czasie usunięcia w AMP.
- Uaktualnianie informacji dotyczących występowania krwawienia zamieszczonych w punkcie 4.8 ChPL i ulotce informacyjnej zgodnie z propozycją oznakowania przedstawioną przez podmiot odpowiedzialny.