

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVEJ FORMY, SILY LIEKU, SPÔSOB PODÁVANIA, DRŽITEĽ
ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát EU/EHP</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Rakúsko	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Netherlands		Implanon - Implantat	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie
Belgicko	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Netherlands		Implanon	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie
Česká republika	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Netherlands		Implanon	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie
Dánsko	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Netherlands		Implanon	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie
Fínsko	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Netherlands		Implanon	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie
Francúzsko	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Francúzsko		Implanon	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie
Nemecko	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Nemecko		Implanon	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie

<u>Členský štát</u> <u>EU/EHP</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Maďarsko	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Netherlands		Implanon	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie
Island	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Netherlands		Implanon	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie
Írsko	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Írsko		Implanon 68 mg implant	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie
Taliansko	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Netherlands		Implanon	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie
Luxembursko	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Netherlands		Implanon	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie
Malta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Veľká Británia		Implanon	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie
Netherlands	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Netherlands		Implanon 68 mg	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie

<u>Členský štát EU/EHP</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Nórsko	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Netherlands		Implanon	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie
Portugalsko	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Portugalsko		Implanon	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie
Slovenská republika	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Netherlands		Implanon	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie
Španielsko	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona Španielsko		Implanon	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie
Švédsko	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Netherlands		Implanon	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie
Veľká Británia	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Veľká Británia		Implanon	68 mg	Implantát	Na subkutánne použitie

PRÍLOHA II
VEDECKÉ ZÁVERY

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA ANTIKONCEPČNÉHO IMPLANTÁTU IMPLANON

Implanon je biologicky neodbúrateľný antikoncepčný implantát obsahujúci len progestagén s dlhodobým účinkom na podkožné použitie. Uvádzané obdobie používania je 3 roky. Implantát predstavuje jednoduchú tyčinku s dĺžkou 4 cm a priemerom 2 mm, ktorá obsahuje 68 mg etonogestrelu (ENG) rozptýleného v matrici kopolyméru etylén-vinylacetátu (EVA). Dávka ENG uvoľnená z implantátu Implanon sa rovná dávke 60-70 µg/deň krátko po vložení, na začiatku druhého roka klesá na 40 µg/deň a na konci tretieho roka približne na 25-30 µg/deň. Antikoncepčný účinok implantátu Implanon sa dosahuje hlavne inhibíciou ovulácie. Implantát Implanon bol schválený v EÚ počas postupu vzájomného uznávania s Holandskom (NL) ako referenčným členským štátom a v indikácii „*antikoncepcia*“ je na trhu od roku 1998. Prvé európske predĺženie povolenia implantátu Implanon sa úspešne ukončilo v roku 2003. Do júla 2008 sa celosvetovo predalo celkovo 5 miliónov implantátov Implanon. Druhé európske predĺženie povolenia sa začalo v septembri 2007, v rámci ktorého väčšina členských štátov EÚ súhlasila s tým, že pomer medzi prínosom a rizikami zostáva pozitívny a podporila odporúčanie referenčného členského štátu udeliť ďalšie predĺženie povolenia na 5 rokov. Avšak objavili sa obavy zo strany namietajúcich dotknutých členských štátov, ktoré nepovažovali druhé predĺženie povolenia za prijateľné. Problém bol predložený koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy pre humánne lieky a správa o hodnotení bol vypracovaná referenčným členským štátom. Keďže do 60. dňa sa nedospelo k dohode, postup bol predložený výboru CHMP. Výbor CHMP vyhodnotil predložené dokumenty a dostupné údaje vrátane námietok dotknutých členských štátov.

Výbor CHMP usúdil, že udalosti spojené s vkladáním, posunom a vyberaním implantátu (súhrnne označované ako IRRE) sa objavujú s nízkou a klesajúcou frekvenciou. Je rozhodujúce a malo by byť samozrejmé, že osoba, ktorá vykonáva vkladanie/vyberanie implantátu, musí byť správne vyškolená a oboznámená s týmito postupmi, pretože nesprávne vloženie môže viesť k problémom pri vyberaní. Výbor CHMP je toho názoru, že správne vloženie predstavuje jednoduchý postup a že ťažkostiam súvisiacim s vkladáním/vyberaním implantátu sa dá predchádzať alebo ich zmierňovať dodržiavaním aktualizovaných pokynov a školiacimi materiálmi. Od držiteľa povolenia na uvedenie na trh sa požadovalo, aby predložil výsledky z aktívneho monitorovacieho programu príhod spojených s vkladáním/vyberaním IRRE v USA. Pretože aktívny monitorovací program prebiehajúci v USA nezahŕňa nový aplikátor (Implanon NXT), od držiteľa povolenia na uvedenie na trh sa tiež požaduje dôkladné sledovanie zavedenia a výkonu nového aplikátora ako súčasť plánu riadenia rizík.

Výbor CHMP uznal problém nedostatočného hlásenia, ale napriek tomu sa nedomnieva, že boli identifikované signály naznačujúce zvýšené riziko rakoviny prsníka. Rozdiel medzi pozorovaným a očakávaným počtom prípadov je významný a pravdepodobne sa nedá vysvetliť len samotným nedostatočným hlásením. Možnosť nadmerného rizika tak nie je týmito údajmi z obdobia po uvedení prípravku na trh podložená. Okrem toho sa predpokladá, že stupeň nedostatočného hlásenia pre implantát Implanon je nižší v porovnaní s dobrovoľným hlásením nežiaducich účinkov vo všeobecnosti, preto výbor CHMP nepredpokladá, že dobrovoľné hlásenia rakoviny prsníka u používateľiek implantátu Implanon vedú k novému signálu nežiaduceho účinku. Informácia, ktorá je už uvedená v časti 4.4 v súhrne charakteristických vlastností lieku sa považuje za dostatočnú. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh poznamenal, že údaje z dôležitých dostupných štúdií a celkové epidemiologické údaje o súvislosti antikoncepcie obsahujúcej len progestogén (POC) s rizikom rakoviny prsníka sú zriedkavé a odrážajú hlavne používanie injekčného depotného medroxyprogesterónu acetátu (DMPA). Preto sa väčšina údajov týka injekčného kontraceptíva obsahujúceho len progestogén (POC), pre ostatné kontraceptíva typu POC existuje málo údajov a pre implantát Implanon nie sú dostupné žiadne údaje. Uznáva sa, že dostupné štúdie majú svoje obmedzenia, napr. nedostatok údajov v súvislosti s tabletkami obsahujúcimi len progestíny (POPs), obmedzené možnosti skúmať rizikové vzťahy v podskupinách a okrem toho neprítomnosť zmysluplných údajov na skúmanie účinkov implantátov. Význam majú údaje predbežnej analýzy z prebiehajúcej, prípadmi kontrolovanej štúdie antikoncepčného intrauterinného telieska uvoľňujúceho progestogén (Mirena) (správa zo zasadania ICPE, 2008). Hoci Mirena uvoľňuje levonorgestrel vo

veľmi nízkej dávke, zdá sa, že tieto údaje sú relevantné aj pre implantáty. Je to preto, lebo Mirena predstavuje kontinuálnu a dlhodobú systémovú expozíciu progestogénu u mladých žien. Podľa predbežnej analýzy hypotéza štúdie o nežiaducom účinku na rakovinu prsníka nemá žiadnu podporu. Štúdia zahŕňa úpravu veku populácie v štúdiu, ktorá umožňuje porovnávanie s používateľmi implantátu Implanon v populácii a preto budú konečné výsledky tejto štúdie relevantné aj pre implantát Implanon.

Na záver výbor CHMP súhlasil s tým, že v súčasnej dobe neexistuje pevný dôkaz súvislosti medzi expozíciou implantátu Implanon a zvýšeným rizikom rakoviny prsníka u mladých žien. Predpokladalo sa, že konečné výsledky štúdie Mirena boli považované za relevantné a mali by prispieť k hodnoteniu bezpečnosti implantátu Implanon. Okrem toho, hlásenia vyberania implantátu Implanon u pacientiek s rakovinou prsníka z aktívneho monitorovacieho programu prebiehajúcim v USA (US AMP) pravdepodobne prinesú cenné informácie zo skupiny prípadov, o ktorých sa predpokladá, že sú relatívne ukončené. Štúdia Mirena a hlásenia programu US AMP by mali byť zahrnuté do aktualizovaného plánu riadenia rizík (RMP). Výbor CHMP je toho názoru, že nová epidemiologická štúdia rakoviny prsníka u používateľiek implantátu Implanon nie je v súčasnosti opodstatnená.

Výbor CHMP usúdil, že nepravidelnosti krvácania sa očakávajú u všetkých metód obsahujúcich len progestogén, zvlášť u tých, ktoré inhibujú ovuláciu. Táto skutočnosť je dobre známa a niekedy je dôvodom pre prerušenie metódy. Hoci sa charakteristika krvácania nedá často predpovedať, veľa žien hovorí o znížení frekvencie a celkového počtu dní krvácania v porovnaní s ich normálnym menštruačným cyklom. U takmer všetkých žien sa objaví pokles celkového množstva krvnej straty, dokonca aj u tých so zvýšeným počtom dní krvácania. Preto má veľa žien skúsenosti s priaznivým účinkom na cyklus krvácania, hoci problémom pre niektoré ženy zostáva nemožnosť ho predpovedať. Výbor CHMP je toho názoru, že poruchy cyklu krvácania by sa nemali považovať za závažný zdravotný problém, pretože vymiznú ihneď po vysadení a nie sú spojené so žiadnym známym zdravotným rizikom pre ženu. Všetky skúsenosti ukazujú, že dôkladné informovanie pacientky a poradenstvo pred začiatkom metódy, ako aj podporné poradenstvo a denník krvácania počas používania implantátu sú dôležité pre dlhodobú prijateľnosť a spoluprácu. Podobne, vybratie implantátu Implanon kvôli nepravidelnému krvácaniu by sa nemalo považovať za závažný následok, keďže chirurgický zákrok na vybratie implantátu Implanon je treba považovať za minimálny, vyžadujúci povrchovú 0,5-1 cm incíziu kože, po ktorej sa môže implantát ľahko vytiahnuť. Návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh týkajúci sa ďalšej aktualizácie informácií o krvácaní v časti 4.8 s novými údajmi z USA a zlepšenia informačného materiálu o charakteristike krvácania bol schválený.

Výbor CHMP bol toho názoru, že písomný informovaný súhlas v EÚ sa spája s liekmi, ktoré majú stanovené závažné riziká a že zavedenie požiadavky na informovaný súhlas pre implantát Implanon, jednu z niekoľkých široko používaných antikoncepčných metód, je neopodstatnený a by poukazoval na riziko, ktoré sa tu určite nevyskytuje.

Hlavným prínosom akejkoľvek antikoncepcnej metódy je účinnosť a výbor CHMP usúdil, že implantát Implanon preukazuje vynikajúcu účinnosť bez akýchkoľvek známok jej poklesu v priebehu 3. roka používania, ako aj u žien s vyššou hmotnosťou a že súčasný text v súhrne charakteristických vlastností lieku týkajúci sa účinnosti a hmotnosti je primeraný. Jedna antikoncepcná metóda nesplní vždy všetky požiadavky a preto sa zdá, že je potrebný široký výber metód, aby si každá žena našla metódu, ktorá vyhovuje jej súčasným potrebám. Veľkou výhodou implantátov je neprítomnosť problémov so spoluprácou pacientky alebo porúch tráviaceho traktu, ktoré negatívne ovplyvňujú účinnosť antikoncepcie v porovnaní s nevýhodami akým je nepravidelné krvácanie prítomné u všetkých metód obsahujúcich len progestogén, ktoré inhibujú ovuláciu. Výbor CHMP dospel k záveru, že antikoncepcná účinnosť implantátu Implanon je vyššia ako účinnosť inej hormonálnej antikoncepcie a že Pearllove indexy získané pre implantát Implanon sú významne nižšie ako tie, ktoré sa dosiahnu s inou systémovou hormonálnou antikoncepciou a určite nižšie ako tie, ktoré sa dosiahnu s kombinovanou perorálnou antikoncepciou, najmä preto, lebo tieto sú náchylné na nespokojnosť a poruchy tráviaceho traktu. Výbor CHMP na záver usúdil, že implantát Implanon je účinnou antikoncepcnou metódou bez zjavných obáv ohľadom bezpečnosti a že pomer medzi prínosom a rizikami implantátu Implanon je priaznivý. Dodatočné údaje o tejto otázke, ktoré budú pochádzať

z aktívneho monitorovacieho programu prebiehajúceho v USA sú vítané, zvlášť údaje o účinnosti u obéznych žien.

Po zvážení predložených údajov v žiadosti je výbor CHMP toho názoru, že pre bezpečné a účinné používanie lieku sú potrebné aktivity na ďalšiu minimalizáciu rizika. Plán riadenia rizík bude predložený referenčnému členskému štátu v priebehu 3 mesiacov a bude zahŕňať aktivity spomenuté v podmienkach predĺženia povolenia na uvedenie na trh.

ZDÔVODNENIE STANOVISKA

Na záver, výbor CHMP považuje implantát Implanon za účinnú antikoncepčnú metódu bez zjavných problémov týkajúcich sa bezpečnosti a preto zdieľa názor, že pomer medzi prínosom a rizikami implantátu Implanon je priaznivý.

Výbor CHMP súhlasil s nasledujúcim návrhom podmienok na predĺženie povolenia na uvedenie na trh, ktoré predtým predložil referenčný členský štát:

Predĺženie povolenia bude schválené na obdobie 5 rokov za nasledujúcich podmienok:

- Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bude pokračovať v predkladaní 12-mesačných aktualizovaných hlásení o bezpečnosti.
- Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bude pokračovať v 6-mesačných hláseniach všetkých problémov spojených s vkladáním/vyberaním (IRRE) a neplánovaným tehotenstvom počas nasledujúceho obdobia predĺženia povolenia trvajúceho 5 rokov.
- Spolu so 6-mesačnou správou IRRE predloží držiteľ povolenia na uvedenie na trh najnovšie výsledky prebiehajúceho aktívneho monitorovacieho programu v USA.
- Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží v roku 2009 variant typu II s cieľom predstaviť nový implantát Implanon (Implanon NXT). Návrh plánu riadenia rizík pre implantát Implanon NXT bude súčasťou tohto variantu.
- Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pripraví ďalšie informácie a školiace materiály pre zdravotníckych pracovníkov a ženy o charakteristike krvácania objavujúceho sa počas používania implantátu Implanon, ktoré sa môže žene poskytnúť, keď sa bude rozhodovať o použití implantátu Implanon ako antikoncepčnej metódy.

Príslušné časti vyššie uvedených aktivít by mali byť zahrnuté do návrhu plánu riadenia rizík predloženého držiteľom povolenia na uvedenie na trh v priebehu troch mesiacov. Okrem toho by mali byť do návrhu plánu riadenia rizík zahrnuté nasledujúce body:

- Telesná hmotnosť v čase vyberania implantátu sa bude zisťovať v prípade predčasného vyberania implantátu (vrátane tehotenstva) v aktívnom monitorovacom programe prebiehajúcom v USA.
- Aktualizácia informácií o krvácaní v časti 4.8 v súhrne charakteristických vlastností lieku a informácii pre používateľov tak ako je navrhnuté v pracovnej verzii príbalovej informácie, držiteľom povolenia na uvedenie na trh.

Keďže

- očividným prínosom je dlhodobé používanie a neprítomnosť problémov so spoluprácou
- správne vloženie predstavuje jednoduchý postup a problémom IRRE možno predísť alebo ich výskyt znížiť dodržiavaním aktualizovaných pokynov a cvičných materiálov,
- neboli identifikované žiadne signály zvýšeného rizika rakoviny prsníka,
- poruchy cyklu krvácania by sa nemali považovať za závažný zdravotný problém,

- implantát Implanon jasne dokázal, že je účinnou antikoncepčnou metódou - aj u obéznych žien - napriek nízkej dávke,

Výbor CHMP odporučil predĺženie povolení na uvedenie na trh pre implantát Implanon, pre ktorý sa v prílohe III nachádza súhrn charakteristických vlastností lieku, príbalová informácia a informácia pre používateľov.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Platný súhrn charakteristických vlastností, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sú finálne verzie, ktoré vznikli počas práce koordinačnej skupiny.

PRÍLOHA IV

PODMIENKY NA PREDĹŽENIE POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

Príslušné národné úrady, koordinované referenčným členským štátom zaistia, aby držiteľia povolení na uvedenie na trh splnili nasledujúce podmienky.

Predĺženie povolenia bude schválené na obdobie 5 rokov za nasledujúcich podmienok:

- Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bude pokračovať v pravidelných 12-mesačných aktualizovaných bezpečnostných hláseniach.
- Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bude pokračovať v 6-mesačných hláseniach všetkých problémov spojených s vkladáním/vyberaním (IRRE) a neplánovaným tehotenstvom počas nasledujúceho obdobia predĺženia povolenia trvajúceho 5 rokov.
- Spolu so 6-mesačnou správou IRRE predloží držiteľ povolenia na uvedenie na trh najnovšie výsledky aktívneho monitorovacieho programu prebiehajúceho v USA.
- Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží v roku 2009 variant typu II s cieľom predstaviť nový implantát Implanon (Implanon NXT). Návrh plánu riadenia rizík pre implantát Implanon NXT bude súčasťou tohto variantu.
- Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pripraví ďalšie informácie a poradenské materiály pre zdravotníckych pracovníkov a ženy o charakteristike krvácania objavujúceho sa počas používania implantátu Implanon, ktoré sa môže žene poskytnúť v prípade, ak uvažuje nad použitím implantátu Implanon ako antikoncepcnej metódy.

Príslušné časti vyššie uvedených aktivít by mali byť zahrnuté do návrhu plánu riadenia rizík predloženého držiteľom povolenia na uvedenie na trh v priebehu troch mesiacov. Okrem toho by mali byť do návrhu plánu riadenia rizík zahrnuté nasledujúce body:

- Telesná hmotnosť v čase vyberania implantátu sa bude zisťovať v prípade včasného vyberania implantátu (vrátane tehotenstva) v aktívnom monitorovacom programe prebiehajúcom v USA.
- Aktualizácia informácií o krvácaní v časti 4.8 v SPC a informácii pre používateľov tak ako je navrhnuté v pracovnej verzii príbalovej informácie držiteľom povolenia na uvedenie na trh.