

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKA OBLIKA, JAKOST ZDRAVILA, NAČIN UPORABE IN
IMETNIKI DOVOLJENJ ZA PROMET V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet</u>	<u>Ime vlagateljevega</u>	<u>(Lastniško) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe</u>
Avstria	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Nizozemska		Implanon - Implantat	68 mg	implantat	subkutana uporaba
Belgija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemska		Implanon	68 mg	implantat	subkutana uporaba
Republika Češka	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemska		Implanon	68 mg	implantat	subkutana uporaba
Danska	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemska		Implanon	68 mg	implantat	subkutana uporaba
Finska	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemska		Implanon	68 mg	implantat	subkutana uporaba
Francija	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Francija		Implanon	68 mg	implantat	subkutana uporaba
Nemčija	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Nemčija		Implanon	68 mg	implantat	subkutana uporaba
Madžarska	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemska		Implanon	68 mg	implantat	subkutana uporaba

<u>Država članica</u> <u>EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet</u>	<u>Ime</u> <u>vlagateljevega</u>	<u>(Lastniško) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska</u> <u>oblika</u>	<u>Način uporabe</u>
Islandija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemska		Implanon	68 mg	implantat	subkutana uporaba
Irska	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Irska		Implanon 68 mg implant	68 mg	implantat	subkutana uporaba
Italija	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemska		Implanon	68 mg	implantat	subkutana uporaba
Luksemburg	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemska		Implanon	68 mg	implantat	subkutana uporaba
Malta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Združeno kraljestvo		Implanon	68 mg	implantat	subkutana uporaba
Nizozemska	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemska		Implanon 68 mg	68 mg	implantat	subkutana uporaba
Norveška	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemska		Implanon	68 mg	implantat	subkutana uporaba

<u>Država članica</u> <u>EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet</u>	<u>Ime</u> <u>vlagateljevega</u>	<u>(Lastniško) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska</u> <u>oblika</u>	<u>Način uporabe</u>
Portugalska	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Portugalska		Implanon	68 mg	implantat	subkutana uporaba
Republika Slovaška	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemska		Implanon	68 mg	implantat	subkutana uporaba
Španija	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona Španija		Implanon	68 mg	implantat	subkutana uporaba
Švedska	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Nizozemska		Implanon	68 mg	implantat	subkutana uporaba
Združeno kraljestvo	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Združeno kraljestvo		Implanon	68 mg	implantat	subkutana uporaba

DODATEK II
ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA IMPLANON

Zdravilo Implanon je biološko nerazgradljiv kontracepcijski implantant z dolgotrajnim delovanjem, ki vsebuje samo progestagen in se vsadi pod kožo. Predvideno obdobje uporabe je tri leta. Implantant je paličica, dolga štiri cm, s premerom dva mm, z 68 mg etonogestrela (ENG), ki je razpršen v matrici kopolimera etilen-vinil acetata (EVA). Odmerek ENG, ki ga sprosti zdravilo Implanon, je enak 60–70 µg/dan kmalu po vstavku in se zmanjša na približno 40 µg/dan na začetku drugega leta ter na približno 25–30 µg/dan na koncu tretjega leta. Kontracepcijski učinek zdravila Implanon je primarno dosežen z zaviranjem ovulacije. Zdravilo Implanon je bilo odobreno v EU med postopkom za medsebojno priznavanje z Nizozemsko kot referenčno državo članico in se je tržil od leta 1998 z označbo „kontracepcija“. Prvič je bilo dovoljenje za promet z zdravilom v Evropi uspešno obnovljeno leta 2003. Skupaj je bilo do julija 2008 po celem svetu prodanih približno 5 milijonov implantantov zdravila Implanon. Druga obnovitev se je v Evropi začela septembra 2005, pri tem pa je večina držav članic EU potrdila, da je razmerje koristi/tveganja še vedno pozitivno, ter podprla predlog referenčne države članice za odobritev 5-letne obnovitve. Vendar pa so nasprotujoče zadevne države članice, ki druge obnovitve dovoljenja za promet z zdravilom niso ocenile kot primerno, izrazile številne dvome. Zadeva je bila posredovana skupini CMD(h), referenčna država članica pa je izvedla oceno. Ker po 60 dneh dogovor ni bil dosežen, je bil postopek posredovan CHMP. CHMP je ocenil dokumentacijo in razpoložljive podatke, vključno s spornimi vprašanji nasprotujočih zadevnih držav članic.

CHMP je menil, da se dogodki, povezani z vstavkom, migracijo in odstranitvijo (skupno znani kot IRRE), zgodijo z nizko ali upadajočo frekvenco. Ključnega pomena je, kar bi moralo biti samo po sebi umevno, da mora biti oseba, ki implantant vstavlja/odstranjuje, primerno usposobljena in seznanjena s temi postopki, saj zaradi nepravilnega vstavljanja pri odstranitvi nastanejo težave. CHMP meni, da je pravilno vstavljanje enostaven postopek in da se težave z IRRE lahko preprečijo ali zmanjšajo z upoštevanjem posodobljenih navodil in gradiv za usposabljanje. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil naprošen, da poroča o rezultatih dejavnega spremljanja programa IRRE v ZDA. Ker program dejavnega spremljanja (AMP) v ZDA ne vključuje novega vstavka (Implanon NXT), je bil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom naprošen tudi, da skrbno spremlja uvedbo in učinkovitost novega vstavka kot del načrta za obvladovanje tveganja.

CHMP je priznal problem pomanjkanja poročil, vendar ni menil, da so bili ugotovljeni kakršni koli znaki, ki kažejo na povečano tveganje za raka na dojkah. Razlika med opaženim in pričakovanim številom primerov je izjemna in ni verjetno, da bi bila posledica zgolj pomanjkljivega poročanja. Zato možnost pretiranega tveganja ni utemeljena s temi podatki po trženju zdravila. Poleg tega se za stopnjo pomanjkanja poročanja predvideva, da je nižja za zdravilo Implanon v primerjavi s poročanjem o neželenih učinkih zdravila (ADR) na splošno, zato CHMP ne meni, da spontana poročila o raku na dojkah pri uporabnicah zdravila Implanon pomenijo nov pojav neželenega učinka. Informacije, ki so že vključene v poglavju 4.4 Povzetka glavnih značilnostih zdravila, štejejo za zadostne. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je zbral podatke o razpoložljivih zadevnih študijah in na splošno, epidemiološki podatki o povezavi med kontracepcijo, ki vsebuje le progestogen (POC), in tveganjem raka na dojkah pa so redki in kažejo večinoma na uporabo injiciranega DMPA. Zato se večina podatkov nanaša na injicirani POC, malo podatkov je na voljo o ostalih vrstah uporabe POC, ni pa podatkov za zdravilo Implanon. Priznava se, da so razpoložljive študije omejene, npr. pomanjkanje podatkov v povezavi s POP, omejena zmožnost proučevanja razmerij tveganja v podskupinah, poleg tega pa ne vsebujejo podatkov za proučevanje učinkov implantantov. Nekoliko ustrenejša je vmesna analiza podatkov iz študije primerov in kontrol o kontracepciji IUD, ki sprošča progestogen (Mirena) (Poročilo o srečanju ICPE, 2008). Čeprav Mirena sprošča levonorgestrel v zelo majhnih odmerkih, se za podatke zdi, da so ustrezni tudi za implantante. To pa zato, ker Mirena predstavlja nenehno in dolgotrajno sistematično izpostavljenost progestogenu pri mladih ženskah. Hipoteza študije o neželenem učinku za raka na dojkah tudi ni podprta v vmesni analizi. Študija vključuje popravek za starost raziskovane populacije, kar omogoča primerjavo s populacijo uporabnic zdravila Implanon, zaradi česar bodo končni rezultati študije ustrezni tudi za zdravilo Implanon.

Če povzamemo, CHMP se strinja, da trenutno ni trdnih dokazov za obstoj povezave med izpostavljenostjo zdravilu Implanon in povečanju tveganja za raka na dojkah pri mladih ženskah. Za končne rezultate študije o Mireni se domneva, da bodo relevantni in bi morali prispevati k ovrednotenju varnosti za zdravilo Implanon. Poleg tega bodo poročila o odstranitvi zdravila Implanon pri bolnicah z rakom na dojkah iz programa aktivnega spremljanja v ZDA najverjetneje prinesla pomembne informacije iz serije primerov, za katere se pričakuje, da bodo relativno zaključeni. Študija o Mireni in poročila iz programa dejavnega spremljanja v ZDA morajo biti vključeni v posodobljenem načrtu za obvladovanje tveganja. CHMP meni, da nova epidemiološka študija o raku na dojkah pri uporabnicah zdravila Implanon trenutno ni upravičena.

CHMP je menil, da se nepravilnosti pri krvavenju pričakujejo pri vseh metodah, ki vsebujejo le progesterogen, in zlasti tistih, ki zavirajo ovulacijo. To je dobro znano in včasih razlog za prekinitve metode. Čeprav je cikel krvavenja pogosto nepredvidljiv, pa mnogo žensk poroča o zmanjšanju pogostosti epizod in skupnega števila dni krvavenja v primerjavi z njihovim običajnim menstrualnim ciklusom. Skoraj vse ženske izkusijo zmanjšanje skupne količine izgube krvi, tudi tiste, pri katerih se število dni krvavenja poveča. Tako ima mnogo žensk dejansko koristi pri ciklusu krvavenja, čeprav je nepredvidljivost krvavenja pri nekaterih še vedno problem. CHMP meni, da motnje v ciklusu krvavenja ne smejo škodovati za resen zdravstveni problem, saj ob prekinitvi takoj izgine in ni povezan z nobenim znanim tveganjem za zdravje žensk. Vse izkušnje kažejo, da so skrbne informacije in svetovanje pred uvedbo metode kot tudi podporno svetovanje in dnevnik krvavenja med uporabo koristni za dolgotrajno sprejemljivost in skladnost. Podobno odstranitev zdravila Implanon zaradi nerednega krvavenja ne sme predstavljati resnih posledic, saj mora „kirurški poseg“ za odstranitev zdravila Implanon škodovati za minimalnega in zahtevati 0,5–1 cm površinskega reza v kožo, po katerem se implantant enostavno izvleče. Odobren je bil predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za nadaljnje posodabljanje informacij o krvavenju v poglavju 4.8 z novimi podatki iz ZDA in za izboljšanje informacij o ciklusih krvavenja.

CHMP je menil, da je pisno soglasje v EU povezano z zdravili, pri katerih je ugotovljeno resno tveganje, in da je uvedba zahteve za soglasje za zdravilo Implanon, ki je ena izmed široko uporabljenih metod kontracepcije, neupravičena in bi trdno kazala na tveganje, ki zagotovo ne obstaja.

Glavna prednost katere koli metode kontracepcije je njena učinkovitost in CHMP je menil, da je zdravilo Implanon izjemno učinkovito brez dokazov o zmanjšanju učinkovitosti med tretjim letom uporabe ali pri ženskah s prekomerno težo ter da je trenutno besedilo v Povzetku glavnih značilnosti zdravila glede učinkovitosti in telesne mase primerno. Ena metoda kontracepcije pa ne izpolne vedno vseh zahtev, zato se zdi, da je široka izbira metod nujna za vsako žensko, da poišče kontracepcijo, ki ustreza njenim trenutnim potrebam. Velika prednost implantantov je odsotnost problemov sprejemanja ali gastrointestinalnih motenj, ki negativno vplivajo na učinkovitost kontracepcije, slabost pa neredno krvavenje, ki je prisotno pri vseh neprekinjenih metodah, ki vsebujejo le progesterogen in zavirajo ovulacijo. CHMP je ugotovil, da učinkovitost kontracepcije zdravila Implanon prekaša učinkovitost ostalih hormonskih kontracepcij ter da so Pearlovi indeksi za zdravilo Implanon znatno nižji kot pri drugih sistematičnih hormonskih vrstah kontracepcije ter vsekakor nižji od tistih pri kombiniranih oralnih kontracepcijah, zlasti zato ker se pri teh pojavljata nesprejemanje in gastrointestinalne motnje. Končno CHMP meni, da je zdravilo Implanon učinkovita metoda kontracepcije brez očitnih zadržkov glede varnosti ter da je razmerje med koristmi in tveganji pozitivno. Dodatni podatki o tem vprašanju iz programa dejavnega spremljanja v ZDA bodo dobrodošli, zlasti podatki o učinkovitosti pri ženskah s prekomerno telesno maso.

CHMP ob upoštevanju predloženih podatkov v vlogi za obnovitev dovoljenja meni, da so nadaljnje dejavnosti za zmanjševanje tveganja nujne za varno in učinkovito uporabo zdravila. Načrt za obvladovanje tveganja bo predložen referenčni državi članici v treh mesecih, pri tem pa bodo vključene dejavnosti, omenjene v pogojih za obnovitev dovoljenja za promet z zdravilom.

RAZLOGI ZA MNENJE

Nazadnje CHMP meni, da je zdravilo Implanon učinkovita metoda kontracepcije, nima očitnih zadržkov glede varnosti in meni, da je razmerje med koristmi in tveganji pozitivno.

CHMP se je strinjal o naslednjem predlogu za pogoje obnovitve dovoljenja za promet z zdravilom, ki jih je prej predstavila referenčna država članica:

Obnovitev se odobri za pet let pod naslednjimi pogoji:

- imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo nadaljeval z 12-mesečnimi periodičnimi poročili o varnosti zdravila (PSUR);
- imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo v naslednjih petih letih obnovitve nadaljeval s šestmesečnimi poročili o vseh neželenih nosečnostih in problemih, povezanih z vstavljanjem/odstranitvijo (IRRE);
- s šestmesečnim poročilom IRRE bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil najnovejše rezultate potekajočega programa dejavnega spremljanja (AMP) v ZDA;
- imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo predložil tip II variacije v letu 2009 za uvedbo novega zdravila Implanon (Implanon NXT). Predlog načrta za obvladovanje tveganja za zdravilo Implanon NXT bo del te variacije;
- imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo pripravil nadaljnje informacije in gradivo za svetovanje zdravstvenemu osebju in ženskam o ciklusu krvavenja, ki lahko nastopijo med uporabo zdravila Implanon, pripravljeno gradivo pa bo na voljo ženskam, ki se odločajo o uporabi zdravila Implanon za kontracepcijo.

Ustrezne dele zgoraj omenjenih dejavnosti je treba vključiti v predlog načrta za obvladovanje tveganja, ki ga imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predstavi v treh mesecih. Poleg tega je treba v predlog načrta za obvladovanje tveganja vključiti tudi naslednje:

- v primeru zgodnje odstranitve (vključno z nosečnostjo) v programu dejavnega spremljanja se ob odstranitvi ugotovi telesna masa;
- posodobitev podatkov o krvavenju v poglavju 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo, kot je predlagano v osnutku označevanja imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Ob upoštevanju naslednjega:

- očitne koristi so dolgotrajna uporaba in odsotnost težav s sprejemanjem;
- pravilno vstavljanje je enostaven postopek in težave z IRRE se lahko preprečijo ali zmanjšajo z upoštevanjem posodobljenih navodil in gradiv za usposabljanje;
- znaki za povečanje tveganja za raka na dojkah niso bili prepoznani;
- motnje v ciklusu krvavenja ne morejo predstavljati resnega zdravstvenega problema;
- zdravilo Implanon se je kljub majhnim odmerkom jasno dokazalo kot učinkovita metoda kontracepcije, tudi pri ženskah s prekomerno telesno maso.

CHMP je priporočil obnovitev dovoljenj za promet z zdravilom Implanon, z njim povezani povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo so navedeni v Dodatku III.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Veljavni povzetek glavnih značilnost zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so končne različice, pripravljene v postopku koordinacijske skupine.

DODATEK IV
POGOJI ZA OBNOVITEV DOVOLJENJA ZA PROMET

Nacionalni pristojni organi, katerih delo usklajuje referenčna država članica, zagotovijo, da imetniki dovoljenja za promet z zdravilom izpolnjujejo naslednje pogoje:

Obnovitev se odobri za pet let pod naslednjimi pogoji:

- imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo nadaljeval z 12-mesečnimi periodičnimi poročili o varnosti zdravila (PSUR);
- imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo v naslednjih petih letih obnovitve nadaljeval s šestmesečnimi poročili o vseh neželenih nosečnostih in problemih, povezanih z vstavljanjem/odstranitvijo (IRRE);
- s šestmesečnim poročilom IRRE bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil najnovejše rezultate potekajočega programa dejavnega spremljanja (AMP) v ZDA;
- imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo predložil tip II variacije v letu 2009 za uvedbo novega zdravila Implanon (Implanon NXT). Predlog načrta za obvladovanje tveganja za zdravilo Implanon NXT bo del te variacije;
- imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo pripravil nadaljnje informacije in gradivo za svetovanje zdravstvenemu osebju in ženskam o ciklusih krvavenja, ki lahko nastopijo med uporabo zdravila Implanon, pripravljeno gradivo pa bo na voljo ženskam, ki se odločajo o uporabi zdravila Implanon za kontracepcijo.

Ustrezne dele zgoraj omenjenih dejavnosti je treba vključiti v predlog načrta za obvladovanje tveganja, ki ga imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predstavi v treh mesecih. Poleg tega je treba v predlog načrta za obvladovanje tveganja vključiti tudi naslednje zadeve:

- v primeru zgodnje odstranitve (vključno z nosečnostjo) v programu dejavnega spremljanja se ob odstranitvi ugotovi telesna masa;
- posodobitev podatkov o krvavenju v poglavju 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo, kot je predlagano v osnutku označevanja imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.