

BILAG I

**LISTE MED NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, LÆGEMIDLETS STYRKE,
ADMINISTRATIONSVEJ OG MARKEDSFØRINGSINDEHAVERE I MEDLEMSLANDENE**

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Sær)navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Holland		Implanon - Implantat	68 mg	Implantat	Til subkutan brug
Belgien	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantat	Til subkutan brug
Den Tjekkiske republik	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantat	Til subkutan brug
Danmark	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantat	Til subkutan brug
Finland	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantat	Til subkutan brug
Frankrig	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Frankrig		Implanon	68 mg	Implantat	Til subkutan brug
Tyskland	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Tyskland		Implanon	68 mg	Implantat	Til subkutan brug
Ungarn	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantat	Til subkutan brug

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Sær)navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Island	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantat	Til subkutan brug
Irland	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Irland		Implanon 68 mg implant	68 mg	Implantat	Til subkutan brug
Italien	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantat	Til subkutan brug
Luxembourg	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantat	Til subkutan brug
Malta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Storbritannien		Implanon	68 mg	Implantat	Til subkutan brug
Holland	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon 68 mg	68 mg	Implantat	Til subkutan brug
Norge	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantat	Til subkutan brug

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Sær)navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Portugal	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Portugal		Implanon	68 mg	Implantat	Til subkutan brug
Slovakiet	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantat	Til subkutan brug
Spanien	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona Spanien		Implanon	68 mg	Implantat	Til subkutan brug
Sverige	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Holland		Implanon	68 mg	Implantat	Til subkutan brug
Storbritannien	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Storbritannien		Implanon	68 mg	Implantat	Til subkutan brug

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF IMPLANON

Implanon er et ikke-biologisk nedbrydeligt, langtidsvirkende kontraceptivt implantat, der kun indeholder gestagen, og som indsættes subdermalt. Det anførte anvendelsesperiode er 3 år. Implantatet er en enkelt stav, der er 4 cm lang og 2 mm i diameter, og som indeholder 68 mg etonogestrel (ENG), der er dispergeret i en matrix af ethylenvinylacetat-copolymer. Den dosis etonogestrel, der frigives af Implanon, svarer til 60-70 µg/dag kort efter indsættelsen, og denne dosis falder til ca. 40 µg/dag i starten af det andet år og til ca. 25-30 µg/dag ved slutningen af det tredje år. Den kontraceptive virkning af Implanon opnås primært ved ovulationshæmning. Implanon blev godkendt i EU gennem proceduren for gensidig anerkendelse med Nederlandene som referencemedlemsstat og har været markedsført siden 1998 med indikationen "*svangerskabsforebyggelse*". Den første fornyelse af markedsføringstilladelsen for Implanon i EU blev gennemført tilfredsstillende i 2003. På verdensplan er der i alt blevet solgt omkring 5 millioner Implanon-implantater indtil juli 2008. I september 2007 blev der indledt endnu en fornyelse af markedsføringstilladelsen, hvor de fleste EU-medlemsstater var enige om, at risk/benefit-forholdet stadig var positivt, og støttede referencemedlemsstatens anbefaling om at forny markedsføringstilladelsen for 5 år mere. De berørte medlemsstater, der rejste indsigelser, havde imidlertid en række betænkeligheder og fandt ikke den anden fornyelse acceptabel. Problemstillingen blev henvist til CMD(h) (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede godkendelsesprocedurer (human)), og referencemedlemsstaten foretog en vurdering. Da der ikke var opnået enighed på dag 60, blev proceduren henvist til CHMP. CHMP vurderede sagen og de tilgængelige data, inklusive spørgsmålene stillet af de berørte medlemsstater, der havde rejst indsigelser.

CHMP fandt, at hændelser forbundet med indsættelse, forskubbelse og fjernelse forekom med lav og faldende hyppighed. Det er afgørende og bør være indlysende, at enhver, der foretager indsættelse/fjernelse, skal være grundigt oplært i og fortrolig med disse procedurer, da forkerte indsættelser vil medføre problemer ved fjernelse. CHMP vurderer, at korrekt indsættelse er en simpel procedure, og at problemer forbundet med indsættelse/fjernelse kan forebygges eller reduceres ved nøje at følge den opdaterede vejledning og det opdaterede træningsmateriale. Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev bedt om at indberette resultaterne fra det aktive monitoreringsprogram for hændelser forbundet med indsættelse/fjernelse i USA. Da det aktive monitoreringsprogram i USA ikke omfatter det nye indføringshylster (Implanon NXT), blev indehaveren af markedsføringstilladelsen som en del af risikostyringsplanen også bedt om nøje at monitorere introduktionen og ydeevnen af dette nye indføringshylster.

CHMP erkendte, at der var et problem med underindberetning, men fandt ikke, at der var identificeret nogle tegn, som tydede på en forøget risiko for brystkræft. Forskellen mellem det observerede og det forventede antal sager er væsentlig, og det er ikke sandsynligt, at den udelukkende kan forklares ved underindberetning. Muligheden for en for stor risiko understøttes således ikke af disse post-markedsføringsdata. Graden af underindberetning antages endvidere at være lavere for Implanon end for spontan indberetning af bivirkninger generelt, og CHMP vurderer derfor ikke, at spontane indberetninger om brystkræft hos brugere af Implanon giver anledning til nye tegn på en bivirkning. De oplysninger, der allerede er medtaget i punkt 4.4 i produktresuméet, anses for at være tilstrækkelige.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har samlet data fra tilgængelige, relevante undersøgelser, og samlet set er de epidemiologiske data om forbindelsen mellem kontraception med kun gestagener og brystkræft sparsomme og afspejler mest brugen af depotmedroxyprogesteronacetat (DMPA) til injektion. De fleste data hidrører således fra kontraceptiva med kun gestagener til injektion, meget få data foreligger for andre kontraceptiva med kun gestagener, og ingen data er tilgængelige for Implanon. Det er anerkendt, at de tilgængelige undersøgelser har begrænsninger, f.eks. manglende data om forbindelsen med gestagen-minipiller, begrænset evne til at undersøge risikosammenhængen i undergrupper og desuden ingen betydningsfulde data til undersøgelse af virkningen af implantater. Data fra interimanalysen fra den igangværende case-kontrol-undersøgelse af gestagenfrigivende intrauterine kontraceptiva (Mirena) er af nogen relevans (rapport fra ICPE-møde, 2008). Selvom Mirena frigiver en meget lille dosis levonorgestrel, synes dataene også at være relevante for

implantater. Det skyldes, at Mirena repræsenterer en kontinuerlig systemisk eksponering for gestagener over lang tid hos unge kvinder. Ud fra interimanalysen understøttes undersøgelsens hypotese om risiko for brystkræft som en bivirkning ikke. Undersøgelsen omfatter korrektion for undersøgelsespopulationens alder, hvilket gør det muligt at sammenligne med Implanons brugerpopulation, og de endelige resultater af denne undersøgelse vil således også være relevante for Implanon.

Alt i alt er CHMP enig i, at der på nuværende tidspunkt ikke er nogen klar evidens for en forbindelse mellem eksponering for Implanon og en forøget risiko for brystkræft hos unge kvinder. De endelige resultater af Mirena-undersøgelsen blev anset som relevante og skal bidrage til evalueringen af sikkerheden ved Implanon. Dertil kommer, at indberetninger om fjernelse af Implanon hos brystkræftpatienter fra det aktive monitoreringsprogram i USA sandsynligvis giver værdifulde oplysninger fra case-serier, der forventes at være stort set fuldførte. Mirena-undersøgelsen og indberetninger fra det aktive monitoreringsprogram i USA skal medtages i den opdaterede risikostyringsplan. CHMP er af den opfattelse, at en ny epidemiologisk undersøgelse af brystkræft hos brugere af Implanon ikke er berettiget på nuværende tidspunkt.

CHMP vurderer, at blødningsuregelmæssigheder forventes med alle metoder med kun gestagen, især de typer, som hæmmer ovulation. Dette er velkendt og fører somme tider til seponering af metoden. Selvom blødningsmønstret ofte er uforudsigeligt, beretter mange kvinder dog om færre blødninger og et lavere samlet antal blødningsdage sammenlignet med deres normale menstruationsmønstre. Næsten alle kvinder oplever en formindskelse af det samlede blodtab, selv de kvinder, der har et øget antal blødningsdage. Mange kvinder har således en fordel ved blødningsmønstret, selvom den manglede forudsigelighed kan være et problem for nogle. CHMP vurderer, at forstyrrelserne i blødningsmønster ikke skal anses for at være et alvorligt helbredsproblem, da de forsvinder umiddelbart efter seponering og ikke er forbundet med nogen kendt sundhedsrisiko for kvinder. Alle erfaringer viser, at grundig orientering og rådgivning før opstart af metoden samt støtterådgivning og blødningsdagbog er vigtigt for acceptabilitet og compliance over lang tid. Ligeledes skal fjernelse af Implanon på grund af uregelmæssig blødning ikke betragtes som en alvorlig konsekvens, da det "kirurgiske indgreb" til fjernelse af Implanon kan anses for at være minimalt, idet det kun kræver en overfladisk incision i huden på 0,5-1 cm, hvorefter implantatet let kan udtages. Der var tilslutning til forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om yderligere opdatering af oplysninger om blødningsdata i punkt 4.8 med de nye data fra USA samt om at forbedre informationsmaterialet om blødningsmønstre.

CHMP var af den opfattelse, at skriftligt informeret samtykke i EU er forbundet med produkter, hvor der er påvist alvorlige risici, samt at indførelsen af et krav om informeret samtykke for Implanon, der er én af mange bredt anvendte kontrceptive metoder, er ubegrundet og ville være et stærkt signal om en risiko, som bestemt ikke er til stede.

Den største fordel ved enhver kontraktiv metode er virkning, og CHMP fandt, at Implanon udviser en særdeles god virkning uden tegn på nedgang hverken i løbet af det tredje anvendelsesår eller hos overvægtige kvinder, samt at den nuværende tekst i produktresumeeet vedrørende virkning og vægt er passende. En enkelt kontraktiv metode kan ikke opfylde alle krav til enhver tid, og derfor ser det ud til at være nødvendigt med et bredt udvalg af metoder, for at hver enkelt kvinde kan finde en metode, der opfylder de aktuelle behov. Den store fordel ved implantater er, at der ikke er nogen problemer med compliance eller mave-tarm-forstyrrelser, som påvirker den kontrceptive virkning negativt, sammenlignet med ulempen ved uregelmæssig blødning, der forekommer ved alle kontinuerlige gestagenmetoder, som hæmmer ovulation. CHMP konkluderede, at den kontrceptive virkning af Implanon er bedre end virkningen af andre hormonkontraktiva, og at det opnåede Pearlindeks for Implanon er signifikant lavere end dem, der blev opnået med andre systemiske hormonkontraktiva og med sikkerhed lavere end dem, der blev opnået med orale kombinationskontraktiva, især fordi disse er forbundet med en tendens til manglende compliance og mave-tarm-forstyrrelser. CHMP konkluderede, at Implanon er en effektiv kontraktiv metode uden nogen klare sikkerhedsrisici, samt at risk/benefit-forholdet for Implanon er positivt. De yderligere data om dette spørgsmål, som vil komme fra det aktive monitoreringsprogram i USA, er velkomne, især data om virkningen hos stærkt overvægtige kvinder.

Efter at have gennemgået de i ansøgningen indsendte data er CHMP af den opfattelse, at det er nødvendigt med yderligere risikominimeringsaktiviteter med henblik på en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet. Risikostyringsplanen skal indsendes til referencemedlemsstaten inden 3 måneder og skal omfatte de aktiviteter, der er nævnt i betingelserne for fornyelse af markedsføringstilladelsen.

BEGRUNDELSER FOR UDTALELSEN

CHMP konkluderede, at Implanon er en effektiv kontraceptiv metode uden nogen klare sikkerhedsrisici, og er derfor af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet for Implanon er positivt.

CHMP vedtog følgende forslag til betingelser for fornyelse af den markedsføringstilladelse, der tidligere blev fremlagt af referencemedlemsstaten:

Markedsføringstilladelsen fornyes for 5 år under følgende betingelser:

- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fortsat udarbejde PSUR'er én gang årligt.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fortsætte med halvårslige indberetninger af alle utilsigtede graviditeter og problemer forbundet med indsættelse/fjernelse i løbet af den næste 5-årige fornyelsesperiode.
- Med den halvårslige indberetning af hændelser forbundet med indsættelse/fjernelse skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de seneste resultater af det igangværende aktive monitoreringsprogram i USA.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende en ændring af type II i 2009 for at indføre den nye Implanon (Implanon NXT). Et forslag til en risikostyringsplan for Implanon NXT skal være en del af denne ændring.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udarbejde yderligere oplysnings- og rådgivningsmaterialer til sundhedspersonale og kvinder om blødningsmønstre, der kan forekomme ved anvendelse af Implanon, og disse kan forelægges kvinden, når hun overvejer at anvende Implanon som kontraception.

Relevante dele af ovennævnte aktiviteter skal indgå i et forslag til en risikostyringsplan, som indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægger inden tre måneder. Derudover skal følgende punkter medtages i forslaget til risikostyringsplanen:

- Der spørges om kropsvægten på fjernelses tidspunktet ved tidlig fjernelse (inklusive graviditet) i det aktive monitoreringsprogram.
- En opdatering om blødning i punkt 4.8 i produktresuméet og indlægssedlen som foreslået i udkastet til etikettering fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Ud fra følgende betragtninger:

- De klare fordele er den lange anvendelsesperiode og ingen problemer med compliance
- Korrekt indsættelse er en simpel procedure, og problemer forbundet med indsættelse/fjernelse kan forebygges eller reduceres ved at nøje at følge den opdaterede vejledning og det opdaterede træningsmateriale
- Der er ikke konstateret tegn på en forøget risiko for brystkræft
- Forstyrrelser i blødningsmønsteret skal ikke betragtes som et alvorligt helbredsproblem
- Det er klart bevist, at Implanon er en effektiv kontraceptiv metode – også til stærkt overvægtige kvinder – trods en lav dosis

anbefaler CHMP fornyelse af markedsføringstilladelsen. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel for Implanon fremgår af bilag III.

BILAG III
PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Det gældende produktresumé, etikettering og indlægsseddel er den endelige version udarbejdet efter proceduren for Koordineringsgruppen.

BILAG IV

BETINGELSER FOR FORNYELSEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

De nationale kompetente myndigheder skal med referencemedlemsstaten som koordinator sikre, at følgende betingelser bliver opfyldt af indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Markedsføringstilladelsen fornyes for 5 år under følgende betingelser:

- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fortsat udarbejde PSUR'er én gang årligt.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fortsætte med halvårslige indberetninger af alle utilsigtede graviditeter og problemer forbundet med indsættelse/fjernelse i løbet af den næste 5-årige fornyelsesperiode.
- Med den halvårslige indberetning af problemer forbundet med indsættelse/fjernelse skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de seneste resultater af det igangværende aktive monitoreringsprogram i USA.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende en type II-ændring i 2009 for at indføre den nye Implanon (Implanon NXT). Et forslag til en risikostyringsplan for Implanon NXT skal være en del af denne ændring.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udarbejde yderligere oplysnings- og rådgivningsmaterialer til sundhedspersonale og kvinder om blødningsmønstre, der kan forekomme ved anvendelse af Implanon, og disse kan forelægges kvinden, når hun overvejer at anvende Implanon som kontraception.

Relevante dele af ovennævnte aktiviteter skal indgå i et forslag til en risikostyringsplan, som indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægger inden tre måneder. Derudover skal følgende punkter medtages i forslaget til risikostyringsplanen:

- Der spørges om kropsvægten på fjernelsestidspunktet ved tidlig fjernelse (inklusive graviditet) i det aktive monitoreringsprogram.
- En opdatering om blødning i punkt 4.8 i produktresuméet og indlægssedlen som foreslået i udkastet til etikettering fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.