

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA FARMACÉUTICA, DOSIS,
VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro EU/EEA</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Países Bajos		Implanon - Implantat	68 mg	Implante	Vía subcutánea
Bélgica	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Bajos		Implanon	68 mg	Implante	Vía subcutánea
República Checa	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Bajos		Implanon	68 mg	Implante	Vía subcutánea
Dinamarca	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Bajos		Implanon	68 mg	Implante	Vía subcutánea
Finlandia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Bajos		Implanon	68 mg	Implante	Vía subcutánea
Francia	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Francia		Implanon	68 mg	Implante	Vía subcutánea
Alemania	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Alemania		Implanon	68 mg	Implante	Vía subcutánea
Hungría	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Bajos		Implanon	68 mg	Implante	Vía subcutánea

<u>Estado miembro EU/EEA</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Islandia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Bajos		Implanon	68 mg	Implante	Vía subcutánea
Irlanda	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Irlanda		Implanon 68 mg implant	68 mg	Implante	Vía subcutánea
Italia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Bajos		Implanon	68 mg	Implante	Vía subcutánea
Luxemburgo	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Bajos		Implanon	68 mg	Implante	Vía subcutánea
Malta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Reino Unido		Implanon	68 mg	Implante	Vía subcutánea
Países Bajos	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Bajos		Implanon 68 mg	68 mg	Implante	Vía subcutánea
Noruega	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Bajos		Implanon	68 mg	Implante	Vía subcutánea

<u>Estado miembro EU/EEA</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Portugal	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Portugal		Implanon	68 mg	Implante	Vía subcutánea
Eslovaquia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Bajos		Implanon	68 mg	Implante	Vía subcutánea
España	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona España		Implanon	68 mg	Implante	Vía subcutánea
Suecia	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Países Bajos		Implanon	68 mg	Implante	Vía subcutánea
Reino Unido	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Reino Unido		Implanon	68 mg	Implante	Vía subcutánea

ANEXO II
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE IMPLANON

Implanon es un implante anticonceptivo no biodegradable, de acción prolongada, que contiene sólo progestágeno y que se coloca debajo de la piel. El periodo de uso indicado es de 3 años. El implante consiste en una varilla única de 4 cm de longitud y 2 mm de diámetro que contiene 68 mg de etonogestrel (ENG) dispersado en un núcleo de copolímero de acetato de vinilo-acetato (EVA). La dosis de ENG que libera Implanon equivale a 60-70 µg/día poco después de la colocación, disminuye a 40 µg/día al comienzo del segundo año y a cerca de 25-30 µg/día al final del tercer año. La acción anticonceptiva de Implanon se consigue principalmente mediante la inhibición de la ovulación. Implanon se aprobó en la UE durante un procedimiento de reconocimiento mutuo, con los Países Bajos (NL) como Estado miembro de referencia (EMR), y se comercializa desde 1998 con la indicación de «*anticonceptivo*». La primera renovación europea de Implanon concluyó con éxito en 2003. Hasta julio de 2008 se han vendido en total alrededor de 5 millones de implantes en todo el mundo. En septiembre de 2007 se inició una segunda renovación europea, en la que una mayoría de los Estados miembros de la UE acordaron que el perfil entre beneficios y riesgos sigue siendo positivo y apoyaron la recomendación del EMR de conceder otra renovación para 5 años. En todo caso, los Estados miembros contrarios a una segunda renovación plantearon una serie de cuestiones por las que la consideraban inaceptable. El asunto se remitió al CMD(h) y el EMR realizó una evaluación. Dado que en el día 60 no se había alcanzado ningún acuerdo, el procedimiento se remitió al CHMP, que evaluó el expediente y los datos disponibles, incluidas las cuestiones planteadas por los Estados miembros contrarios a la renovación.

El CHMP consideró que los episodios relacionados con la colocación, el desplazamiento y la retirada del implante (denominados en conjunto ERCDR) ocurren con una frecuencia baja y decreciente. Es fundamental, y debería resultar evidente, que cualquier persona que coloque y retire el implante debe haber recibido la formación adecuada y estar familiarizada con tales procedimientos, puesto que una colocación incorrecta puede causar problemas en la retirada. El CHMP considera que la colocación correcta es un procedimiento sencillo y que los problemas de ERCDR pueden evitarse o reducirse si se cumple lo que establecen las instrucciones y los materiales de formación actualizados. Se solicitó al titular de la autorización de comercialización (TAC) que informara de los resultados del programa de vigilancia activa (PVA) de ERCDR en los Estados Unidos. Habida cuenta de que el programa de vigilancia activa de EE.UU. no incluye el nuevo aplicador (Implanon NXT), se solicita al TAC que vigile de cerca la introducción y el funcionamiento del nuevo aplicador como parte del plan de gestión de riesgos (PGR).

El CHMP reconoció el problema de la infranotificación, pero consideró que no se habían identificado señales que indicaran un aumento del riesgo de cáncer de mama. La diferencia entre el número de casos observados y esperados es importante, y es improbable que se deba sólo a la infranotificación. En consecuencia, estos datos posteriores a la comercialización no respaldan la posibilidad de un aumento del riesgo. Por otra parte, se supone que el grado de infranotificación para Implanon es inferior al de las notificaciones espontáneas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en general, por lo que el CHMP no considera que las notificaciones espontáneas de cáncer de mama en usuarias de Implanon representen una nueva señal de un acontecimiento adverso. La información incluida ya en la sección 4.4 del RCP se considera suficiente.

El TAC ha reunido información sobre los estudios pertinentes disponibles y, en conjunto, los datos epidemiológicos sobre la asociación entre los anticonceptivos que sólo contienen progestágenos (ASP) y el cáncer de mama son escasos y reflejan sobre todo el uso de acetato de depomedroxiprogesterona (DMPA) inyectable. Por consiguiente, la mayoría de los datos están relacionados con los ASP inyectables, hay pocos datos sobre otros ASP y no hay datos disponibles sobre Implanon. Se reconoce que los estudios disponibles adolecen de ciertas limitaciones, por ejemplo, falta de datos sobre las asociaciones con minipíldoras, potencia limitada para examinar las relaciones entre beneficio y riesgo en subgrupos y otros datos no significativos para examinar los efectos de los implantes. Sí revisten cierta importancia los datos del análisis intermedio extraídos del estudio de casos y controles en curso del dispositivo intrauterino

(DIU) liberador de progestágeno (Mirena) (informe de la reunión de la ICPE, 2008). Aunque Mirena libera levonorgestrel en dosis muy bajas, los datos parecen ser relevantes también para los implantes. Esto se debe a que Mirena representa una exposición sistémica continua y prolongada a los progestágenos en mujeres jóvenes. El análisis intermedio no respalda la hipótesis del estudio relativa al riesgo de cáncer de mama como efecto adverso del producto. El estudio incluye una corrección en función de la edad de la población del estudio, lo que permite realizar comparaciones con la población de usuarias de Implanon; por tanto, los resultados finales del estudio serán importantes también para Implanon.

En resumen, el CHMP convino en que no hay, en este momento, pruebas concluyentes de que exista una relación entre la exposición a Implanon y un aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres jóvenes. Los resultados finales del estudio de Mirena se consideraron relevantes y deberían contribuir a la evaluación de la seguridad de Implanon. Además, es probable que los informes sobre las retiradas de Implanon en las pacientes con cáncer de mama correspondientes al programa de vigilancia activa de EE.UU. faciliten información valiosa de series de casos que se espera que sean relativamente completos. El estudio de Mirena y los informes del PVA de EE.UU. deberán incluirse en el plan de gestión de riesgos actualizado. El CHMP opina que la realización de un nuevo estudio epidemiológico del cáncer de mama en usuarias de Implanon carece de justificación en este momento.

El CHMP considera que cabe esperar irregularidades de la menstruación con todos los métodos anticonceptivos que sólo llevan progestágenos, en particular con los que inhiben la ovulación. Es un efecto bien conocido y, en ocasiones, un motivo para la interrupción del método. En todo caso, aunque el patrón menstrual es a menudo imprevisible, muchas mujeres comunican una reducción de la frecuencia de los episodios y del número total de días de hemorragia en comparación con su patrón menstrual normal. Casi todas las mujeres experimentan un descenso de la cantidad total de hemorragia, incluso cuando el sangrado dura más días. En consecuencia, muchas mujeres salen beneficiadas en realidad con el patrón menstrual, aunque la falta de previsibilidad puede seguir siendo un problema para algunas de ellas. El CHMP considera que la alteración del patrón menstrual no debería considerarse un problema grave de salud, dado que desaparece de inmediato con la interrupción del método y no supone ningún riesgo para la salud de la mujer. Todas las experiencias demuestran que la información minuciosa y el asesoramiento antes de empezar a usar el método, así como la orientación de apoyo y el mantenimiento de un diario de sangrados durante el uso de este método son importantes para la aceptación y el cumplimiento a largo plazo. De igual modo, la retirada de Implanon a causa de las hemorragias irregulares no debería calificarse como consecuencia grave, puesto que la «intervención quirúrgica» que exige debe considerarse mínima: una incisión cutánea superficial de 0,5-1 cm, tras lo cual se puede extraer el implante con facilidad. Se respaldó la propuesta del TAC relativa a la ulterior actualización de la información sobre el sangrado en el apartado 4.8 con los nuevos datos de EE.UU., y a la mejora del material de información sobre el patrón menstrual.

En opinión del CHMP, el consentimiento informado por escrito en la UE es necesario para los productos cuyo uso implica riesgos graves, y la introducción de una solicitud de consentimiento informado para Implanon, uno de los métodos anticonceptivos de uso más generalizado, carece de justificación y haría pensar en un riesgo que indudablemente no existe.

El principal beneficio de cualquier método anticonceptivo es su eficacia y, a juicio del CHMP, la de Implanon es excelente y no da muestras de disminuir ni durante el tercer año de uso ni en las mujeres obesas; además, considera correcto el texto actual del RCP relativo a la eficacia y al peso. Un solo método anticonceptivo no cumple todos los requisitos en todas las ocasiones y, por tanto, parece que es necesario disponer de una amplia variedad de métodos para que cada mujer encuentre el que mejor responde a sus necesidades en ese momento. La gran ventaja de los implantes es que no presentan problemas relacionados con el cumplimiento terapéutico ni provocan molestias gastrointestinales que afectan negativamente a la eficacia anticonceptiva, en comparación con los inconvenientes de los sangrados irregulares ligados a todos los métodos continuos que sólo llevan progestágenos y que inhiben la ovulación. El CHMP concluyó que la eficacia anticonceptiva de Implanon es superior a la de otros anticonceptivos hormonales y que el índice de Pearl correspondiente a Implanon es significativamente

menor que el de otros anticonceptivos hormonales sistémicos, y definitivamente menor que el de los anticonceptivos orales combinados, en especial, porque con estos últimos hay más probabilidad de incumplimiento terapéutico y de que se produzcan molestias gastrointestinales. En conclusión, el CHMP considera que Implanon es un método anticonceptivo eficaz que no presenta problemas aparentes de seguridad y que tiene una relación positiva entre beneficios y riesgos. Los datos adicionales que facilitará el programa de vigilancia activa de los EE.UU. sobre esta cuestión serán bien recibidos, en particular los relativos a la eficacia en las mujeres obesas.

El CHMP, después de examinar los datos presentados en la solicitud, opina que es necesario ampliar las actividades de minimización del riesgo para un uso seguro y eficaz del medicamento. El PGR se presentará al EMR en un plazo de 3 meses e incluirá las actividades mencionadas en las condiciones de renovación de la autorización de comercialización.

MOTIVOS DEL DICTAMEN

En conclusión, el CHMP considera que Implanon es un método anticonceptivo eficaz que no presenta problemas aparentes de seguridad y, en consecuencia, opina que el perfil de riesgos y beneficios es positivo.

El CHMP aceptó la siguiente propuesta para las condiciones de renovación de la autorización de comercialización presentada previamente por el EMR:

La renovación se concederá para un periodo de 5 años con las condiciones siguientes:

- El titular de la autorización de comercialización (TAC) seguirá presentando informes actualizados de seguridad (PSUR) cada 12 meses.
- El TAC seguirá presentando informes de todos los embarazos no deseados y los problemas relacionados con la colocación y la retirada (ERCDR) cada 6 meses durante el siguiente periodo de renovación de 5 años.
- Con el informe semestral sobre ERCDR, el TAC presentará los últimos resultados del programa de vigilancia activa (PVA) que se lleva a cabo en los Estados Unidos.
- El TAC presentará en 2009 una modificación de tipo II para la introducción del nuevo Implanon (Implanon NXT). Esta modificación comprenderá una propuesta de PGR para Implanon NXT.
- El TAC elaborará otros materiales de información y asesoramiento para los profesionales sanitarios y las mujeres sobre los patrones menstruales que pueden observarse con el uso de Implanon, que se explicarán a las usuarias cuando decidan usar Implanon como anticonceptivo.

El TAC deberá presentar en un plazo de tres meses una propuesta de plan de gestión de riesgos (PGR) que incluya las partes pertinentes de las actividades mencionadas, además de las cuestiones siguientes:

- Necesidad de preguntar por el peso corporal en el momento de la retirada si el implante se extrae antes de tiempo (por, entre otros motivos, embarazo) en el PVA.
- Una actualización de la información sobre el sangrado en la sección 4.8 del RPC y el prospecto, como se propone en el borrador del etiquetado del TAC.

Considerando que:

- los beneficios evidentes son la posibilidad de uso prolongado y la ausencia de problemas de cumplimiento terapéutico;
- la colocación correcta es un procedimiento sencillo y los problemas de ERCDR pueden evitarse o reducirse si se siguen las instrucciones y los materiales de formación actualizados;

- no se han detectado señales de aumento del riesgo de cáncer de mama;
- las alteraciones del patrón menstrual no deben considerarse un problema grave de salud;
- se ha demostrado claramente que Implanon es un método anticonceptivo eficaz, incluso para las mujeres obesas, a pesar de que aporta dosis bajas

el CHMP ha recomendado la renovación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto para Implanon se incluyen en el Anexo III.

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

Las versiones válidas de Ficha Técnica, etiquetado y prospecto son las obtenidas durante el procedimiento del grupo de Coordinación.

ANEXO IV

CONDICIONES DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas por el Estado miembro de referencia, deberán asegurarse de que los titulares de las autorizaciones de comercialización cumplan las siguientes condiciones:

La renovación se concederá para 5 años con las condiciones siguientes:

- El titular de la autorización de comercialización (TAC) seguirá presentando informes actualizados de seguridad (PSUR) cada 12 meses.
- El TAC seguirá presentando informes de todos los embarazos no deseados y los problemas relacionados con la colocación y la retirada (ERCDD) cada 6 meses durante el siguiente periodo de renovación de 5 años.
- Con el informe semestral sobre ERCDD, el TAC presentará los últimos resultados del programa de vigilancia activa (PVA) que se lleva a cabo en los Estados Unidos.
- El TAC presentará en 2009 una variación de tipo II para la introducción del nuevo Implanon (Implanon NXT). Esta variación comprenderá una propuesta de PGR para Implanon NXT.
- El TAC elaborará otros materiales de información y asesoramiento para los profesionales sanitarios y las mujeres sobre los patrones menstruales que pueden observarse con el uso de Implanon, que se explicarán a las usuarias cuando decidan usar Implanon como anticonceptivo.

El TAC deberá presentar en un plazo de tres meses una propuesta de plan de gestión de riesgos (PGR) que incluya las partes pertinentes de las actividades mencionadas, además de las cuestiones siguientes:

- Necesidad de preguntar por el peso corporal en el momento de la retirada si el implante se extrae antes de tiempo (por, entre otros motivos, embarazo) en el PVA.
- Una actualización de la información sobre el sangrado en la sección 4.8 del RPC y el prospecto, como se propone en el borrador del etiquetado del TAC.