

ALLEGATO 1

**ELENCO DEI NOMI DEL MEDICINALE, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL
DOSAGGIO, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE E DEI TITOLARI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome (di fantasia)</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Paesi Bassi		Implanon - Implantat	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo
Belgio	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Paesi Bassi		Implanon	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo
Repubblica Ceca	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Paesi Bassi		Implanon	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo
Danimarca	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Paesi Bassi		Implanon	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo
Finlandia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Paesi Bassi		Implanon	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo
Francia	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Francia		Implanon	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo
Germania	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Germania		Implanon	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome (di fantasia)</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Ungheria	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Paesi Bassi		Implanon	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo
Islanda	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Paesi Bassi		Implanon	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo
Irlanda	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Irlanda		Implanon 68 mg implant	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo
Italia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Paesi Bassi		Implanon	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo
Lussemburgo	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Paesi Bassi		Implanon	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo
Malta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Regno Unito		Implanon	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo
Paesi Bassi	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Paesi Bassi		Implanon 68 mg	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome (di fantasia)</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Norvegia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Paesi Bassi		Implanon	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo
Portogallo	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Portogallo		Implanon	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo
Repubblica Slovacca	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Paesi Bassi		Implanon	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo
Spagna	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona Spagna		Implanon	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo
Svezia	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Paesi Bassi		Implanon	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo
Regno Unito	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Regno Unito		Implanon	68 mg	Impianto	Uso sottocutaneo

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI IMPLANON

Implanon è un impianto contraccettivo subdermico non biodegradabile, ad azione protratta, esclusivamente a base di progestogeni. Il periodo d'utilizzo indicato è di 3 anni. L'impianto è costituito da un unico bastoncino, di 4 cm di lunghezza e 2 mm di diametro, che contiene 68 mg di etonogestrel (ENG) distribuito su una matrice di copolimero EVA (etilene vinilacetato). La dose di ENG rilasciata da Implanon equivale a 60-70 µg/die a breve distanza dall'impianto e scende a circa 40 µg/die all'inizio del secondo anno, per poi scendere ulteriormente a circa 25-30 µg/die alla fine del 3° anno. L'azione contraccettiva di Implanon è ottenuta principalmente mediante inibizione dell'ovulazione. Implanon è stato approvato nell'EU tramite una procedura di mutuo riconoscimento, con i Paesi Bassi (NL) come Stato membro di riferimento (RMS), ed è in commercio dal 1998 per l'indicazione "*contraccezione*". Il primo rinnovo europeo dell'autorizzazione di Implanon è avvenuto nel 2003. In totale, a luglio 2008 risultavano venduti in tutto il mondo circa 5 milioni di impianti Implanon. Nel settembre 2007 è stata avviata una seconda procedura di rinnovo europeo dell'autorizzazione; in tale occasione la maggioranza degli Stati membri dell'UE ha riconosciuto che il profilo rischi/benefici continuava a rimanere favorevole e ha appoggiato la raccomandazione dell'RMS di concedere un ulteriore rinnovo di 5 anni. Tuttavia lo Stato membro interessato (CMS) ha dissentito sollevando una serie di dubbi, non ritenendo accettabile un secondo rinnovo. La questione è stata deferita al CMD(h) e l'RMS ha condotto una valutazione. Non essendo stato raggiunto un accordo al giorno 60, la procedura è stata deferita al CHMP. Il CHMP ha valutato il fascicolo e i dati a disposizione, compresi i timori sollevati dal CMS dissenziente.

Il CHMP ha considerato che la frequenza degli eventi correlati ad impianto, migrazione ed espianto (collettivamente denominati IRRE) è bassa e in diminuzione. È essenziale – va da sé – che chi effettua l'impianto e/o l'espianto possieda una solida formazione in tal senso e conosca bene queste procedure, dato che un impianto non corretto causerà problemi di espianto. Il CHMP ritiene che l'impianto corretto sia una procedura semplice e che eventuali problemi IRRE siano evitabili o contenibili se ci si attiene alle istruzioni aggiornate e al materiale didattico. Al titolare dell'AIC è stato chiesto di presentare i risultati del programma di monitoraggio attivo (AMP) degli IRRE condotto negli Stati Uniti. Siccome nell'AMP condotto negli Stati Uniti non rientra il nuovo inseritore (Implanon NXT), al titolare dell'AIC è stato chiesto anche di monitorare attentamente, nel contesto dell'RMP, l'introduzione e le prestazioni del nuovo inseritore.

Il CHMP ha riconosciuto la fondatezza del problema di un'insufficiente segnalazione ma non ha ritenuto che fossero emerse indicazioni di un aumentato rischio di carcinoma mammario. La differenza tra il numero osservato e il numero previsto di casi è consistente e difficilmente spiegabile esclusivamente come un problema di insufficiente segnalazione. Pertanto la possibilità di un rischio eccessivo non è suffragata da tali dati di post-commercializzazione. Inoltre, siccome si presume che il problema di insufficiente segnalazione collegato ad Implanon sia meno frequente rispetto alla segnalazione spontanea di ADR in generale, il CHMP non ritiene che le segnalazioni spontanee di carcinoma mammario nelle portatrici di Implanon costituiscano una nuova indicazione di effetto avverso. Pertanto, le informazioni già contenute nel paragrafo 4.4 dell'RCP sono ritenute sufficienti. Il titolare dell'AIC ha compilato i dati relativi ai pertinenti studi disponibili e complessivamente i dati epidemiologici sull'associazione tra contraccettivi basati esclusivamente su progestogeni (POC) e rischio di carcinoma mammario sono scarsi e riferiti per lo più a DMPA iniettabile. Pertanto la maggior parte dei dati si riferisce a POC iniettabili, mentre i dati relativi ad altri POC sono insufficienti e dati relativi ad Implanon non sono disponibili. Si riconosce che gli studi disponibili sono limitati, ad esempio a causa della mancanza di dati sulle associazioni con i POP, delle limitate possibilità di esaminare le relazioni tra i rischi nei sottogruppi e inoltre a causa della mancanza di dati significativi utili per esaminare gli effetti degli impianti. Una certa rilevanza ha l'analisi provvisoria dei dati provenienti dallo studio caso-controllo in corso su Mirena, un contraccettivo intrauterino a rilascio di progestogeni (relazione della riunione dell'ICPE, 2008). Sebbene in Mirena il rilascio di levonorgestrel avvenga a dosi molto basse, i dati sembrerebbero interessanti anche per gli impianti e questo perché Mirena costituisce un caso di esposizione sistemica continua e prolungata ai progestogeni nelle donne giovani. Dall'analisi provvisoria non risulta suffragata l'ipotesi di studio di

un effetto avverso sul rischio di carcinoma mammario. Lo studio prevede una correzione per l'età della popolazione di studio che consente di effettuare confronti con la popolazione delle portatrici di Implanon e pertanto i risultati finali dello studio avranno rilevanza anche in riferimento ad Implanon.

In sintesi, il CHMP ha deciso che, al momento, non vi sono prove certe di un'associazione tra l'esposizione ad Implanon e un aumento del rischio di carcinoma mammario nelle donne giovani. I risultati finali dello studio su Mirena sono stati giudicati pertinenti e dovranno contribuire alla valutazione della sicurezza di Implanon. Inoltre è probabile che le segnalazioni, provenienti dall'AMP condotto negli Stati Uniti, relative agli espianti di Implanon nelle pazienti con carcinoma mammario forniscano informazioni utili su serie di casi che, prevedibilmente, sono relativamente complete. Lo studio su Mirena e le segnalazioni dell'AMP condotto negli Stati Uniti vanno inclusi nell'RMP aggiornato. Il CHMP è del parere che un nuovo studio epidemiologico sul carcinoma mammario nelle portatrici di Implanon non sia, al momento, giustificato.

Il CHMP ha ritenuto che con tutti i metodi basati esclusivamente su progestogeni, in particolare con quelli che inibiscono l'ovulazione, sia da attendersi un sanguinamento uterino irregolare, e che tale fenomeno è ben noto e costituisce talvolta motivo per sospendere il metodo contraccettivo. Tuttavia, sebbene il *pattern* del sanguinamento sia spesso imprevedibile, molte donne riferiscono una riduzione della frequenza degli episodi di sanguinamento e del numero complessivo di giorni in cui si sono verificati rispetto al rispettivo *pattern* mestruale normale. Quasi tutte le donne riferiscono una diminuzione della quantità di perdita ematica, anche quelle che riferiscono un aumento dei giorni in cui hanno perdite. Pertanto molte donne traggono effettivamente un vantaggio in termini di *pattern* di sanguinamento, sebbene per alcune l'imprevedibilità dello stesso possa continuare a costituire un problema. Il CHMP ritiene che i disturbi del *pattern* di sanguinamento non debbano essere considerati un grave problema di salute, dato che scompaiono non appena si sospende la terapia e che non sono associati ad alcun rischio noto per la salute della donna. Tutte le esperienze indicano che un'opera attenta di informazione e assistenza prima dell'instaurazione del metodo contraccettivo nonché un'assistenza di sostegno e il mantenimento di un diario delle perdite durante l'uso del metodo sono importanti per un'accettazione e una *compliance* della paziente nel lungo periodo. Analogamente l'espianto di Implanon a causa di irregolarità del sanguinamento uterino non va considerato una conseguenza grave in quanto l'intervento chirurgico necessario per l'espianto è da considerarsi di minima portata, dato che richiede un'incisione cutanea superficiale di 0,5-1 cm, dopodiché l'impianto può essere facilmente estratto. È stata accolta la proposta del titolare dell'AIC di aggiornare ulteriormente le informazioni sul sanguinamento nel paragrafo 4.8 in base ai nuovi dati provenienti dagli Stati Uniti e di migliorare i materiali informativi sul *pattern* di sanguinamento.

Il CHMP era del parere che nell'UE il consenso informato in forma scritta sia legato a prodotti di cui siano riconosciuti i gravi rischi e che l'introduzione dell'obbligo di consenso informato per Implanon, uno dei vari metodi contraccettivi di largo uso, non sia giustificata e che costituirebbe un'indicazione forte di un rischio che certamente non esiste.

Il vantaggio principale di qualsiasi metodo contraccettivo è l'efficacia e il CHMP ha ritenuto che Implanon esibisce un'ottima efficacia senza riscontri di una diminuzione né nel corso del 3° anno d'uso né nelle donne sovrappeso e che l'attuale testo dell'RCP sull'efficacia e il peso siano appropriati. Non esiste un unico metodo contraccettivo idoneo per tutte le esigenze e tutte le situazioni; pertanto è necessario che ogni donna possa scegliere tra un'ampia gamma di metodi quello che più corrisponde alle sue esigenze del momento. Il grande vantaggio degli impianti è l'assenza di problemi di *compliance* o di disturbi gastro-intestinali che influiscono negativamente sull'efficacia anticoncezionale rispetto agli svantaggi derivanti da un sanguinamento uterino irregolare associati a tutti i metodi contraccettivi continui esclusivamente a base di progestogeni che inibiscono l'ovulazione. Il CHMP ha concluso che l'efficacia contraccettiva di Implanon è superiore a quella di altri contraccettivi ormonali e che gli indici di Pearl riferiti ad Implanon sono significativamente più bassi rispetto a quelli ottenuti con altri contraccettivi ormonali ad azione sistemica e sicuramente più bassi di quelli ottenuti con contraccettivi orali combinati, in particolare dato che questi sono soggetti a problemi di non *compliance* e a disturbi gastrointestinali. In conclusione, il CHMP ritiene che Implanon costituisca un metodo contraccettivo efficace senza evidenti problemi per la sicurezza e che il rapporto rischi/benefici di Implanon sia favorevole. Rimane l'interesse per gli ulteriori dati sulla

questione che emergeranno dal programma di monitoraggio attivo condotto negli Stati Uniti, in particolare i dati sull'efficacia nelle pazienti obese.

Il CHMP, considerati i dati presentati con la domanda, è del parere che siano necessarie ulteriori attività di contenimento del rischio per un uso sicuro ed efficace del medicinale. L'RMP sarà presentato all'RMS entro 3 mesi e comprenderà le attività menzionate nelle condizioni per il rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

MOTIVAZIONI DEL PARERE

In conclusione, il CHMP ritiene che Implanon costituisca un metodo contraccettivo efficace senza evidenti problemi di sicurezza ed è pertanto del parere che il rapporto rischi/benefici di Implanon sia favorevole.

Il CHMP ha approvato e proposto le seguenti condizioni per il rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio presentata in precedenza dall'RMS:

Il rinnovo sarà concesso per 5 anni alle seguenti condizioni:

- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) si impegna a proseguire gli PSUR ogni 12 mesi.
- Il titolare dell'AIC si impegna a proseguire le segnalazioni semestrali di tutte le gravidanze non desiderate e di tutti i problemi collegati all'impianto e all'espianto (IRRE) nel corso del prossimo periodo di rinnovo quinquennale.
- Con la segnalazione semestrale degli IRRE, il titolare dell'AIC si impegna a presentare gli ultimi risultati del programma di monitoraggio attivo (AMP) in corso negli Stati Uniti.
- Il titolare dell'AIC si impegna ad inviare nel 2009 una richiesta di variazione di tipo II per presentare il nuovo Implanon (Implanon NXT). Questa variazione includerà anche una proposta di RMP per Implanon NXT.
- Il titolare dell'AIC si impegna a predisporre ulteriori materiali informativi e di assistenza mettendoli a disposizione dei sanitari e delle pazienti sui *pattern* di sanguinamento che possono aversi durante l'uso di Implanon, che possono essere consegnati alla paziente che deve decidere se ricorrere ad Implanon come contraccettivo.

Parti consistenti di tali attività vanno inserite nella proposta di RMP che il titolare dell'AIC deve presentare entro 3 mesi. Inoltre, la proposta di RMP deve comprendere i seguenti aspetti:

- L'indicazione del peso corporeo al momento dell'espianto in caso di espianto anticipato (anche a seguito di gravidanza) nell'AMP.
- Un aggiornamento della parte sul sanguinamento uterino nel paragrafo 4.8 dell'RCP e nel foglio illustrativo, come proposto nel progetto di etichettatura del titolare dell'AIC.

Considerato che:

- gli ovvi benefici sono la prolungata durata d'impiego e l'assenza di problemi di complicazioni;
- l'impianto corretto è una procedura semplice e che eventuali problemi di IRRE sono evitabili o contenibili attenendosi alle istruzioni aggiornate e ai materiali didattici;
- non sono emersi indizi di un aumento del rischio di carcinoma mammario;
- i disturbi del *pattern* di sanguinamento non vanno considerati come gravi problemi per la salute;
- Implanon si è chiaramente dimostrato un metodo contraccettivo efficace, anche nelle pazienti obese, nonostante la dose ridotta,

il CHMP ha raccomandato il rinnovo delle autorizzazioni all'immissione in commercio i cui riassunti delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo sono riportati nell'allegato III relativo a Implanon.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E
FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo validi sono le versioni finali realizzate durante la procedura del gruppo coordinatore.

ALLEGATO IV

CONDIZIONI PER IL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Le competenti autorità nazionali, coordinate dallo Stato membro di riferimento, assicurano che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottemperi alle seguenti condizioni:

Il rinnovo sarà concesso per 5 anni alle seguenti condizioni:

- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) si impegna a proseguire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) ogni 12 mesi.
- Il titolare dell'AIC si impegna a proseguire le segnalazioni semestrali di tutte le gravidanze non desiderate e di tutti i problemi collegati all'impianto e all'espianto (IRRE) nel corso del prossimo periodo di rinnovo quinquennale.
- Con la segnalazione semestrale degli IRRE, il titolare dell'AIC si impegna a presentare gli ultimi risultati del programma di monitoraggio attivo (AMP) in corso negli Stati Uniti.
- Il titolare dell'AIC si impegna ad inviare nel 2009 una richiesta di variazione di tipo II per presentare il nuovo Implanon (Implanon NXT). Questa variazione includerà anche una proposta di RMP per Implanon NXT.
- Il titolare dell'AIC si impegna a predisporre ulteriori materiali informativi e di assistenza mettendoli a disposizione dei sanitari e delle pazienti sui *pattern* di sanguinamento che possono aversi durante l'uso di Implanon, che possono essere consegnati alla paziente che deve decidere se ricorrere ad Implanon come contraccettivo.

Parti consistenti di tali attività vanno inserite nella proposta di piano per la gestione del rischio (RMP) che il titolare dell'AIC deve presentare entro 3 mesi. Inoltre, la proposta di RMP deve comprendere i seguenti aspetti:

- L'indicazione del peso corporeo al momento dell'espianto in caso di espianto anticipato (anche a seguito di gravidanza) nell'AMP.
- Un aggiornamento della parte sul sanguinamento uterino nel paragrafo 4.8 dell'RCP e nel foglio illustrativo, come proposto nel progetto di etichettatura del titolare dell'AIC.