

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET
GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEG EN HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Nederland		Implanon - Implantat	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik
België	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik
Tsjechië	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik
Denemarken	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik
Finland	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik
Frankrijk	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Frankrijk		Implanon	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik
Duitsland	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Duitsland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik
Hongarije	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
IJsland	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik
Ierland	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Ierland		Implanon 68 mg implant	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik
Italië	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik
Luxemburg	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik
Malta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Verenigd Koninkrijk		Implanon	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik
Nederland	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederland		Implanon 68 mg	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik
Noorwegen	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik
Portugal	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º		Implanon	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	1070-159 Lisboa Portugal					
Slowakije	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik
Spanje	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona Spanje		Implanon	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik
Zweden	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Nederland		Implanon	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Verenigd Koninkrijk		Implanon	68 mg	Implantaat	Subcutaan gebruik

BIJLAGE II
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN IMPLANON

Implanon is een langwerkend anticonceptivum dat bestaat uit een niet-biologisch afbreekbaar implantaat waaruit alleen een progestageen afgegeven wordt en dat direct onder de huid wordt ingebracht. De aangegeven gebruikperiode bedraagt 3 jaar. Het implantaat is een 4 cm lang staafje met een diameter van 2 mm en bevat 68 mg etonogestrel (ENG) in een EVA-matrix (ethyleenvinylacetaat-copolymeer). Kort na het inbrengen geeft het Implanon-implantaat 60-70 µg ENG per dag af; deze dosis is aan het begin van het tweede jaar afgenomen tot ongeveer 40 µg/dag en aan het eind van het derde jaar tot ongeveer 25-30 µg/dag. De anticonceptieve werking van Implanon wordt voornamelijk bereikt door ovulatierepressie. Implanon werd in de EU goedgekeurd tijdens een wederzijdse-erkenningsprocedure met Nederland als rapporterende lidstaat en is sinds 1998 op de markt met als indicatie “anticonceptie”. De eerste Europese verlenging van de handelsvergunning van Implanon vond plaats in 2003. Tot juli 2008 zijn er wereldwijd totaal 5 miljoen Implanon-implantaten verkocht. In 2007 werd een tweede Europese verlenging van de handelsvergunning in gang gezet, waarbij de meerderheid van de EU-lidstaten van mening was dat het baten-risicoprofiel nog steeds positief is en de aanbeveling van de rapporterende lidstaat voor een verlenging voor 5 jaar ondersteunde. Een van de betrokken lidstaten bracht echter een aantal bedenkingen in en vond de tweede verlenging niet aanvaardbaar. De zaak werd verwezen naar de coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en decentrale procedures (CMD(h)) en de rapporterende lidstaat voerde een beoordeling uit. Omdat er op dag 60 geen overeenstemming was bereikt werd de procedure verwezen naar het CHMP. Het CHMP onderzocht het dossier en de beschikbare gegevens, waarbij de door de opposerende lidstaat ingebrachte punten werden meegenomen.

Het CHMP was van mening dat problemen met inbrengen, migratie en verwijdering (bekend onder de afkorting IRRE's, ‘insertion and removal related events’) weinig en zelfs steeds minder vaak voorkomen. Het is bijzonder belangrijk, en het zou vanzelfsprekend moeten zijn, dat iedereen die de implantaten inbrengt of verwijdt, goed geïnstrueerd wordt en op de hoogte is van de procedures. Als het implantaat op onjuiste wijze wordt ingebracht, kan dat leiden tot problemen bij het verwijderen ervan. Het CHMP is van mening dat de implantatie eenvoudig is en dat de IRRE's voorkomen of verminderd kunnen worden als men zich houdt aan de nieuwe instructies en de trainingsmaterialen goed bestudeert. De vergunninghouder werd verzocht om de resultaten van het Amerikaanse AMP (‘active monitoring program’) voor IRRE's te rapporteren. Omdat dit AMP geen gegevens oplevert over de nieuwe applicator (Implanon NXT), werd de vergunninghouder ook gevraagd om de introductie en resultaten van de nieuwe applicator nauwlettend te volgen in het kader van het risicobeheersplan.

Het CHMP was het ermee eens dat er sprake is van onderrapportage, maar vond dat er geen signalen waren voor een verhoogde kans op borstkanker. Het verschil tussen de waargenomen en het verwachte aantal gevallen is aanzienlijk en kan niet worden verklaard door onderrapportage alleen. De mogelijkheid van een verhoogd risico wordt niet ondersteund door deze postmarketing-gegevens. Bovendien is de mate van onderrapportage waarschijnlijk lager bij Implanon dan bij spontane rapportage van bijwerkingen in het algemeen; daarom vindt het CHMP niet dat spontane rapportages van borstkanker bij Implanon-gebruikers nieuwe signalen zijn voor deze bijwerking. De informatie hierover die al vermeld wordt in rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken, wordt voldoende geacht.

De vergunninghouder heeft de beschikbare onderzoeksgegevens verzameld; in het algemeen zijn er weinig gegevens over het verband tussen anticonceptiemiddelen met alleen een progestageen en borstkanker en de beschikbare gegevens betreffen meestal het gebruik van injecteerbaar DMPA (medroxyprogesteronacetaat-depot). De meeste gegevens betreffen dus injecteerbare progestageen-alleen anticonceptiva; er zijn slechts weinig gegevens over andere anticonceptiva met alleen een progestageen en helemaal geen voor Implanon. Men is het er over eens dat de beschikbare gegevens beperkingen hebben; er is een gebrek aan gegevens over het verband met de progestageen-alleen-pil (POP), de statistische kracht om risicoverbanden in subgroepen te onderzoeken is gering en er zijn geen zinvolle onderzoeksgegevens over de effecten van implantaten. Van enige relevantie zijn de gegevens uit de interim-analyse van de lopende case-controlstudie met het progestageenafgevend

spiraaltje (IUD) Mirena (verslag ICPE conferentie 2008). Hoewel Mirena zeer lage doses levonorgestrel afgeeft, kunnen de gegevens ook relevant zijn voor implantaten omdat Mirena een continue en langdurige systemische blootstelling aan progestageen bij jonge vrouwen veroorzaakt. Uit de interim-analyse komen geen gegevens die de onderzoekshypothese van een verhoogde kans op borstkanker kunnen ondersteunen. De onderzoeksgegevens zijn gecorrigeerd voor de leeftijd van de studiepopulatie, zodat die vergeleken kan worden met de gebruikerspopulatie van Implanon. Daarom zijn de eindresultaten van het onderzoek relevant voor Implanon.

Na beoordeling van deze gegevens was het CHMP van mening dat er op dit moment geen duidelijke aanwijzingen zijn voor een verband tussen blootstelling aan Implanon en een verhoogde kans op borstkanker bij jonge vrouwen. Men vond de eindresultaten van de Mirena-studie relevant; zij kunnen een bijdrage leveren bij het onderzoek naar de veiligheid van Implanon. De rapportage uit het Amerikaanse AMP ('active monitoring program') over verwijdering van Implanon bij borstkankerpatiënten kan waardevolle informatie bevatten over patiëntenseries die naar verwachting relatief volledig zullen zijn. De Mirena-studie en verslagen uit het Amerikaanse AMP moeten toegevoegd worden aan het bijgewerkte risicobeheersplan. Het CHMP is van mening dat een nieuw epidemiologisch onderzoek naar borstkanker bij Implanon-gebruiksters op dit moment niet gerechtvaardigd is.

Volgens het CHMP kunnen bij alle anticonceptiemethoden met alleen progestageen onregelmatige bloedingen verwacht worden, vooral bij ovulatieremmende methoden. Dit algemeen bekende feit is soms een reden om met deze anticonceptiemethode te stoppen. Hoewel het bloedingspatroon vaak onvoorspelbaar is, rapporteren vele vrouwen een vermindering van de frequentie van bloedingsperioden en van het totale aantal dagen met bloedverlies ten opzichte van hun normale menstruatiepatroon. Bijna alle vrouwen hebben een vermindering van het totale bloedverlies, zelfs vrouwen met een toename van het aantal bloedingdagen. Veel vrouwen zijn daarom tevreden met het bloedingspatroon, hoewel de onvoorspelbaarheid voor sommigen een probleem blijft. Het CHMP is van mening dat veranderingen in het bloedingspatroon niet beschouwd mogen worden als een probleem voor de gezondheid omdat het patroon normaliseert als Implanon gestaakt wordt en er geen gezondheidsrisico's voor de vrouw uit voortkomen. Uit ervaring blijkt dat zorgvuldige voorlichting en advies voorafgaand aan de implantatie, evenals ondersteuning en het gebruik van een bloedingsdagboek tijdens het gebruik, belangrijk zijn voor de acceptatie en compliance op lange termijn. De verwijdering van Implanon wegens onregelmatig bloedverlies mag niet beschouwd worden als een ernstige complicatie, omdat de "chirurgische ingreep" voor het verwijderen van Implanon minimaal is: na een oppervlakkige huidincisie van slechts 0,5-1 cm kan het implantaat verwijderd worden. Het voorstel van de vergunninghouder voor aanvulling van de informatie over bloedingen in rubriek 4.8 met de nieuwe Amerikaanse gegevens en verbetering van het voorlichtingsmateriaal over het bloedingspatroon werd goedgekeurd.

Het CHMP was van mening dat in de EU schriftelijke informatie en toestemming ('informed consent') in verband wordt gebracht met geneesmiddelen die een ernstig risico met zich brengen en dat de invoering van een informatie- en toestemmingsprocedure voor Implanon, een van de meest gebruikte anticonceptiemethoden, niet gerechtvaardigd is; het zou geheel ten onrechte kunnen duiden op de aanwezigheid van een gezondheidsrisico.

Het belangrijkste voordeel van alle anticonceptiemethoden is de werkzaamheid. Volgens het CHMP is Implanon bijzonder goed werkzaam en zijn er geen aanwijzingen voor een verminderde werkzaamheid tijdens het derde gebruiksjaar of bij vrouwen met overgewicht. Ook vond het CHMP de huidige tekst van de samenvatting van de productkenmerken over werkzaamheid en gewicht zinvol en correct. Er zijn geen anticonceptiemethoden die aan alle eisen voldoen en daarom is er een breed scala van methoden ontwikkeld om voor iedere vrouw een methode te kunnen vinden die voldoet aan haar behoeften van dat moment. Het grote voordeel van implantaten is de afwezigheid van compliance-problemen of maagdarfstoeurstellingen die een negatief effect hebben op de anticonceptieve werkzaamheid. Een nadeel vormen de onregelmatige bloedingen die voorkomen bij alle continue progestageen-alleen methoden die de ovulatie remmen. Het CHMP was ten slotte van mening dat de anticonceptieve werkzaamheid van Implanon beter is dan die van andere hormonale anticonceptiva en dat de Pearl Index van Implanon duidelijk lager is dan die van andere systemische hormonale anticonceptiva en zeker lager dan die van gecombineerde orale anticonceptiva, vooral ook omdat die

vaak vergeten worden en meer maagdarfstoornissen met zich brengen. Samenvattend vindt het CHMP Implanon een effectieve anticonceptiemethode met een positieve baten-risicoverhouding die geen duidelijke veiligheidsproblemen met zich brengt. De aanvullende gegevens uit het Amerikaanse AMP zijn welkom, vooral de gegevens over de werkzaamheid bij vrouwen met ernstig overgewicht.

Na beoordeling van alle bij de aanvraag ingediende gegevens was het CHMP van mening dat er verder gewerkt moet worden aan vermindering van de risico's met als doel een veilig en effectief gebruik van dit farmaceutische product. Het risicobeheersplan wordt binnen 3 maanden ingediend bij de rapporterende lidstaat en zal alle punten bevatten die genoemd worden in de voorwaarden voor vernieuwing van de vergunning voor het in de handel brengen.

REDENEN VOOR HET ADVIES

Samenvattend vindt het CHMP Implanon een effectieve anticonceptiemethode met een positieve baten-risicoverhouding die geen duidelijke veiligheidsproblemen met zich brengt.

Het CHMP stemde in met het volgende voorstel voor voorwaarden voor de vernieuwing van de handelsvergunning dat reeds eerder was ingediend door de rapporterende lidstaat:

De nieuwe handelsvergunning wordt toegekend voor 5 jaar, onder de volgende voorwaarden:

- De vergunninghouder gaat door met de 12-maandelijkse rapportage van mogelijke bijwerkingen (PSUR's of 'Periodic Safety Update Reports').
- De vergunninghouder gaat de komende 5 jaar door met de 6-maandelijkse rapportage over alle onbedoelde zwangerschappen en problemen met het inbrengen en verwijderen van de implantaten (IRRE's).
- Bij de 6-maandelijkse IRRE-rapportage voegt de vergunninghouder de meest recente resultaten van het lopende AMP ('active monitoring program') in de VS.
- In 2009 doet de vergunninghouder een aanvraag voor een type II-wijziging voor de introductie van het nieuwe Implanon (Implanon NXT). Een voorstel voor een risicobeheersplan voor Implanon NXT zal deel uitmaken van deze wijziging.
- De vergunninghouder verbetert het voorlichtings- en adviesmateriaal voor artsen en verpleegkundigen en de gebruikers over de bloedingspatronen die tijdens het gebruik van Implanon op kunnen treden. Dit materiaal kan worden aangeboden aan vrouwen die overwegen om Implanon als anticonceptiemethode te gaan gebruiken.

Relevante onderdelen van de bovengenoemde activiteiten worden beschreven in een voorstel voor een risicobeheersplan dat de vergunninghouder binnen drie maanden zal indienen. Bovendien moeten in het ontwerpplan de volgende punten worden opgenomen:

- In het AMP wordt bij vroegtijdige verwijdering van het implantaat (met inbegrip van zwangerschap) gevraagd naar het lichaamsgewicht.
- Aanvulling van de informatie over het bloedingspatroon in rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter zoals voorgesteld in het etiketteringsontwerp van de vergunninghouder.

Overwegende dat

- de lange gebruiksduur en de afwezigheid van compliance-problemen een duidelijk voordeel van de methode zijn,
- correct inbrengen van het implantaat eenvoudig is en IRRE's voorkomen of verminderd kunnen worden als men zich houdt aan de nieuwe instructies en de trainingsmaterialen goed bestudeert,
- er geen signalen geïdentificeerd zijn voor een toename van de kans op borstkanker,
- onregelmatigheden in het bloedingspatroon niet beschouwd kunnen worden als een gezondheidsprobleem,

- Implanon bewezen heeft dat het een effectieve anticonceptiemethode is, ook bij vrouwen met overgewicht, ondanks een lage dosering,
- adviseert het CHMP verlenging van de vergunning voor het in de handel brengen van Implanon, waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

De geldige Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn de finale versies verkregen tijdens de Coördinatie groep procedure.

BIJLAGE IV

VOORWAARDEN VOOR DE VERLENGING VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

De nationale bevoegde instanties, gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zullen ervoor zorgen dat de volgende voorwaarden door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen worden vervuld:

De nieuwe handelsvergunning wordt toegekend voor 5 jaar, onder de volgende voorwaarden:

- De vergunninghouder gaat door met de 12-maandelijke rapportage van mogelijke bijwerkingen (PSUR's of 'Periodic Safety Update Reports').
- De vergunninghouder gaat de komende 5 jaar door met de 6-maandelijke rapportage over alle onbedoelde zwangerschappen en problemen met het inbrengen en verwijderen van de implantaten (IRRE's).
- Bij de 6-maandelijke IRRE-rapportage voegt de vergunninghouder de meest recente resultaten van het lopende AMP ('active monitoring program') in de VS.
- In 2009 doet de vergunninghouder een aanvraag voor een type II-wijziging voor de introductie van het nieuwe Implanon (Implanon NXT). Een voorstel voor een risicobeheersplan voor Implanon NXT zal deel uitmaken van deze wijziging.
- De vergunninghouder verbetert het voorlichtings- en adviesmateriaal voor artsen en verpleegkundigen en de gebruikers over de bloedingspatronen die tijdens het gebruik van Implanon op kunnen treden. Dit materiaal kan worden aangeboden aan vrouwen die overwegen om Implanon als anticonceptiemethode te gaan gebruiken.

Relevante onderdelen van de bovengenoemde activiteiten worden beschreven in een voorstel voor een risicobeheersplan dat de vergunninghouder binnen drie maanden zal indienen. Bovendien moeten in het ontwerpplan de volgende punten worden opgenomen:

- In het AMP wordt bij vroegtijdige verwijdering van het implantaat (met inbegrip van zwangerschap) gevraagd naar het lichaamsgewicht.
- Aanvulling van de informatie over het bloedingspatroon in rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter zoals voorgesteld in het etiketteringsontwerp van de vergunninghouder.