

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM, VIA DE
ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS E TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome da fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Países Baixos		Implanon - Implantat	68 mg	Implante	Via subcutânea
Bélgica	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Baixos		Implanon	68 mg	Implante	Via subcutânea
República Checa	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Baixos		Implanon	68 mg	Implante	Via subcutânea
Dinamarca	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Baixos		Implanon	68 mg	Implante	Via subcutânea
Finlândia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Baixos		Implanon	68 mg	Implante	Via subcutânea
França	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, França		Implanon	68 mg	Implante	Via subcutânea
Alemanha	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Alemanha		Implanon	68 mg	Implante	Via subcutânea

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome da fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Hungria	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Baixos		Implanon	68 mg	Implante	Via subcutânea
Islândia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Baixos		Implanon	68 mg	Implante	Via subcutânea
Irlanda	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Irlanda		Implanon 68 mg implant	68 mg	Implante	Via subcutânea
Itália	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Baixos		Implanon	68 mg	Implante	Via subcutânea
Luxemburgo	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Baixos		Implanon	68 mg	Implante	Via subcutânea
Malta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Reino Unido		Implanon	68 mg	Implante	Via subcutânea
Países Baixos	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Baixos		Implanon 68 mg	68 mg	Implante	Via subcutânea

<u>Estado-Membro EU/EEA</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome da fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Noruega	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Baixos		Implanon	68 mg	Implante	Via subcutânea
Portugal	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Portugal		Implanon	68 mg	Implante	Via subcutânea
Eslováquia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Países Baixos		Implanon	68 mg	Implante	Via subcutânea
Espanha	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona Espanha		Implanon	68 mg	Implante	Via subcutânea
Suécia	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Países Baixos		Implanon	68 mg	Implante	Via subcutânea
Reino Unido	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Reino Unido		Implanon	68 mg	Implante	Via subcutânea

ANEXO II
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO IMPLANON

O Implanon é um implante contraceptivo para uso subdérmico contendo exclusivamente progestagénio, não biodegradável e de longa duração de acção. O período de utilização indicado é de 3 anos. O implante é um bastonete com 4 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro, e contém 68 mg de etonogestrel (ENG) disperso numa matriz de copolímero de vinilacetato de etileno (EVA). A dose de ENG libertada pelo Implanon é equivalente a 60-70 µg/dia pouco tempo após a inserção, diminuindo para cerca de 40 µg/dia no início do segundo ano, e para cerca de 25 a 30 µg/dia no final do 3.º ano. A acção contraceptiva do Implanon é primariamente alcançada pela inibição da ovulação. O Implanon foi aprovado na UE durante um procedimento de Reconhecimento Mútuo (RM), com os Países Baixos (NL) como Estado-Membro de Referência (EMR), sendo comercializado desde 1998 com a indicação “*contracepção*”. A primeira renovação europeia do Implanon foi concluída com sucesso em 2003. Até Julho de 2008, foram vendidos cerca de 5 milhões de implantes do Implanon a nível mundial. Em Setembro de 2007, foi iniciada uma segunda renovação europeia, no âmbito da qual a maioria dos Estados-Membros da UE concordou que o perfil benefício/risco continua a ser positivo e apoiou a recomendação do EMR para conceder outra renovação de 5 anos. Contudo, o Estado-Membro Envolvido (EME) objector levantou uma série de questões e não considerou a segunda renovação aceitável. O assunto foi remetido para o Grupo de Coordenação dos Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado dos Medicamentos de Uso Humano (CMD(h)), tendo o EMR procedido a uma avaliação. Dado não se ter chegado a acordo até ao Dia 60, o procedimento foi remetido para o CHMP. O CHMP avaliou o dossier e os dados disponíveis, incluindo as questões levantadas pelo EME objector.

O CHMP considerou que os acontecimentos relacionados com a inserção, migração e remoção (colectivamente denominados de IRRE – *insertion, migration and removal related events*) ocorrem com uma frequência baixa e decrescente. É crucial – e deveria ser evidente – que quem quer que efectue as inserções/remoções esteja devidamente treinado e familiarizado com aqueles procedimentos, uma vez que as inserções incorrectas levam a problemas de remoção. O CHMP considera que a inserção correcta é um procedimento simples e que os IRRE podem ser prevenidos ou reduzidos através do cumprimento das instruções e materiais formativos actualizados. Foi pedido ao Titular da AIM (TAIM) que apresentasse os resultados do programa de monitorização activa para os IRRE nos EUA. Uma vez que o programa de monitorização activa (AMP - *active monitoring program*) dos EUA não inclui o novo aplicador (Implanon NXT), foi também pedido ao TAIM que monitorizasse a introdução e o desempenho do novo aplicador enquanto parte do Plano de Gestão de Risco (PGR).

Mesmo tendo em conta a sub-notificação existente, o CHMP não considerou que tivessem sido identificados quaisquer sinais indicativos de um risco acrescido de cancro da mama. A diferença entre os números de casos observados e esperados é substancial, e é improvável que seja explicada apenas pela sub-notificação. Assim, a possibilidade de um risco excessivo não é sustentada por estes dados de pós-comercialização. Além disso, assume-se que o grau de sub-notificação é menor para o Implanon quando comparado com a notificação espontânea de reacções adversas ao medicamento (RAM) em geral. Como tal, o CHMP não é de opinião que as notificações espontâneas de cancro da mama em utilizadoras do Implanon dêem origem a um novo sinal de um efeito adverso, considerando suficientes as informações já incluídas na secção 4.4 do RCM. O TAIM compilou dados obtidos em estudos relevantes disponíveis e, globalmente, os dados epidemiológicos relativos à associação entre a contracepção exclusivamente com progestagénio (POC - *progestogen-only contraception*) e o risco de cancro da mama são escassos e reflectem sobretudo o uso de DMPA (acetato de medroxiprogesterona) injectável. Assim, a maior parte dos dados refere-se a POC injectável, sendo poucos os dados existentes para outros métodos POC. Não existem dados disponíveis relativos ao Implanon. Reconhece-se que os estudos disponíveis têm limitações como, por exemplo, a falta de dados relativos às associações com POP (*progestogen-only pill* – pílula exclusivamente com progestagénio), a capacidade reduzida para analisar as relações de risco em subgrupos e, adicionalmente, a inexistência de dados significativos para avaliar os efeitos dos implantes. Os dados da análise interina do estudo de caso-controlo em curso sobre o DIU contraceptivo de libertação de progestagénio (Mirena) (relatório

da reunião da ICPE, 2008) são relevantes. Apesar do Mirena libertar levonorgestrel numa dose muito reduzida, os dados parecem ser relevantes também para os implantes. Isto deve-se ao facto do Mirena representar uma exposição sistémica contínua e a longo prazo a um progestagénio em mulheres jovens. A análise interina não permitiu fundamentar a hipótese do estudo de um efeito adverso no que diz respeito ao risco de cancro da mama. O estudo inclui a correcção para a idade da população incluída no estudo, o que permite efectuar comparações com a população utilizadora do Implanon e, como tal, os resultados finais deste estudo serão igualmente relevantes para o Implanon.

Em suma, o CHMP concordou que, neste momento, não existem provas conclusivas de uma associação entre a exposição ao Implanon e um risco acrescido de cancro da mama em mulheres jovens. Os resultados finais do estudo do Mirena foram considerados relevantes e deverão contribuir para a avaliação da segurança do Implanon. Além disso, as notificações relativas às remoções do Implanon nas doentes com cancro da mama do programa de monitorização activa dos EUA contêm provavelmente informação importante, proveniente de séries de casos que se espera sejam relativamente completos. O estudo Mirena e as notificações do AMP dos EUA devem ser incluídos no PGR actualizado. O CHMP é de opinião que, no momento presente, não se justifica um novo estudo epidemiológico do cancro da mama nas utilizadoras do Implanon.

O CHMP considerou que a ocorrência de irregularidades menstruais é de esperar em todos os métodos exclusivamente com progestagénio, sobretudo naqueles que inibem a ovulação. Este é um efeito bem conhecido e, por vezes, um motivo para a suspensão deste método contraceptivo. Contudo, apesar do padrão menstrual ser frequentemente imprevisível, muitas mulheres referem redução da frequência dos episódios e do número total de dias com hemorragia em comparação com o padrão menstrual normal. Observa-se em praticamente todas as mulheres uma diminuição da quantidade total de perda de sangue, mesmo naquelas com um aumento do número de dias com hemorragia. Assim, são muitas as mulheres que na realidade beneficiam com o padrão menstrual, ainda que a falta de previsibilidade possa continuar a ser um problema para algumas. O CHMP considera que a alteração do padrão menstrual não deve ser considerada uma questão de saúde grave, na medida em que desaparece imediatamente após a suspensão do medicamento e não está associada a qualquer risco de saúde conhecido para as mulheres. Toda a experiência obtida mostra que a informação e aconselhamento cuidadosos antes do início do método, bem como uma agenda de hemorragias com aconselhamento durante a utilização, são importantes para a aceitabilidade e adesão à terapêutica a longo prazo. Do mesmo modo, a remoção do Implanon causada por hemorragias irregulares não deve ser encarada como uma consequência grave dado que a “intervenção cirúrgica” para remover o Implanon é considerada mínima, implicando uma incisão superficial da pele de 0,5 a 1 cm, após a qual o implante pode ser facilmente extraído. Foi aprovada a proposta do TAIM para actualizar a informação relativa às hemorragias na secção 4.8 com novos dados dos EUA e para melhorar o material informativo no que diz respeito ao padrão menstrual.

O CHMP foi de opinião que o consentimento informado escrito na UE está associado a medicamentos para os quais existem riscos graves estabelecidos, e que a introdução de um pedido de consentimento informado para o Implanon, um dos vários métodos de contracepção amplamente utilizados, não se justifica e sublinharia um risco que não está, certamente, presente.

O principal benefício de qualquer método contraceptivo é a eficácia, e o CHMP considerou que o Implanon apresenta uma eficácia excelente sem quaisquer indícios de declínio, nem durante o 3.º ano de utilização, nem em mulheres de peso elevado, e que o texto actual no RCM relativamente à eficácia e peso é apropriado. Um método contraceptivo nunca cumprirá todos os requisitos em todos os momentos e, como tal, parece ser necessária uma grande variedade de métodos, de modo a que cada mulher encontre um método que satisfaz as suas necessidades naquele momento. A grande vantagem dos implantes é a ausência de problemas relacionados com a adesão à terapêutica ou com perturbações gastrointestinais que afectam negativamente a eficácia contraceptiva *versus* as desvantagens das hemorragias irregulares, as quais ocorrem em todos os métodos contínuos exclusivamente com progestagénio que inibem a ovulação. O CHMP concluiu que a eficácia contraceptiva do Implanon é superior à de outros contraceptivos hormonais: os Índices de Pearl obtidos para o Implanon são significativamente mais baixos do que os obtidos com outros contraceptivos hormonais sistémicos, e certamente mais baixos do que os obtidos com os contraceptivos orais combinados, sobretudo porque com estes existe uma maior tendência para a não adesão à terapêutica e para perturbações

gastrointestinais. Em suma, o CHMP considera que o Implanon é um método de contracepção eficaz, sem problemas de segurança aparentes, e que a relação benefício-risco do Implanon é positiva. Os dados adicionais relativos a esta questão que serão facilitados pelo programa de monitorização activa nos EUA são bem-vindos, sobretudo os dados de eficácia em mulheres obesas.

Depois de avaliar os dados apresentados no pedido, o CHMP é de opinião que são necessárias actividades adicionais de minimização do risco para a utilização segura e eficaz do medicamento. O PGR será submetido ao EMR no prazo de 3 meses, e incluirá as actividades mencionadas nas condições da renovação da Autorização de Introdução no Mercado.

FUNDAMENTOS PARA O PARECER

Em conclusão, o CHMP considera que o Implanon é um método de contracepção eficaz, sem problemas de segurança aparentes e, como tal, é de opinião que o perfil benefício-risco do Implanon é positivo.

O CHMP concordou com a seguinte proposta para as condições da renovação da Autorização de Introdução no Mercado, previamente apresentada pelo EMR:

A renovação será concedida por 5 anos com as seguintes condições:

- O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) continuará com os relatórios periódicos de segurança a cada 12 meses.
- O TAIM continuará, a cada 6 meses, com os relatórios de todas as gravidezes indesejadas e problemas relacionados com a inserção/remoção (IRRE) durante o próximo período de renovação de 5 anos.
- Com o relatório IRRE semestral, o TAIM deverá fornecer os resultados mais recentes do programa de monitorização activa (AMP) em curso nos EUA.
- O TAIM apresentará uma alteração de tipo II em 2009 para a introdução do novo Implanon (Implanon NXT). Deverá ser incluída nesta alteração uma proposta de PGR para o Implanon NXT.
- O TAIM desenvolverá materiais informativos e de aconselhamento adicionais para os profissionais de saúde e para as mulheres relativos aos padrões menstruais que podem ocorrer durante o uso do Implanon; os materiais poderão ser fornecidos às mulheres no momento da ponderação do uso de Implanon como meio contraceptivo.

As partes relevantes das actividades supra-mencionadas devem ser incluídas numa proposta de PGR apresentada pelo TAIM no prazo de três meses. A proposta de PGR deverá ainda incluir os seguintes aspectos:

- Em caso de remoção precoce (incluindo gravidez) durante o AMP, será solicitada informação relativa ao peso corporal no momento da remoção.
- A informação relativa às hemorragias na secção 4.8 do RCM e no folheto informativo deverá ser actualizada, tal como proposto na rotulagem provisória do TAIM.

Considerando que

- os benefícios evidentes são a longa duração de utilização e a ausência de problemas de adesão à terapêutica,
- a inserção correcta é um procedimento simples e os IRRE podem ser prevenidos ou reduzidos através do cumprimento das instruções e materiais formativos actualizados,
- não foram identificados sinais de um risco acrescido de cancro da mama,
- as alterações do padrão menstrual não devem ser consideradas um problema de saúde grave,

- o Implanon demonstrou claramente ser um método de contracepção eficaz – incluindo em mulheres obesas – apesar da dose reduzida,
- o CHMP recomendou a renovação das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo foram estipulados no Anexo III para o Implanon.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

O Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo válidos são as versões finais resultantes do procedimento do grupo de Coordenação.

ANEXO IV

**CONDIÇÕES PARA A RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, devem assegurar o cumprimento das seguintes condições por parte dos Titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

A renovação será concedida por 5 anos com as seguintes condições:

- O titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) continuará com os relatórios periódicos de segurança a cada 12 meses.
- O TAIM continuará, a cada 6 meses, com os relatórios de todas as gravidezes indesejadas e problemas relacionados com a inserção/remoção (IRRE) durante o próximo período de renovação de 5 anos.
- Com o relatório IRRE semestral, o TAIM deverá fornecer os resultados mais recentes do programa de monitorização activa (AMP) em curso nos EUA.
- O TAIM apresentará uma alteração de tipo II em 2009 para a introdução do novo Implanon (Implanon NXT). Deverá ser incluída nesta alteração uma proposta de Plano de Gestão do Risco (PGR) para o Implanon NXT.
- O TAIM desenvolverá materiais informativos e de aconselhamento adicionais para os profissionais de cuidados de saúde e para as mulheres relativos aos padrões menstruais que podem ocorrer durante o uso do Implanon; os materiais poderão ser fornecidos às mulheres no momento da ponderação do uso de Implanon como meio contraceptivo.

As partes relevantes das actividades supra-mencionadas devem ser incluídas numa proposta de PGR apresentada pelo TAIM no prazo de três meses. Além disso, a proposta de PGR deverá incluir os seguintes aspectos:

- Em caso de remoção precoce (incluindo gravidez) durante o AMP, será solicitada informação relativa ao peso corporal no momento da remoção
- A informação relativa às hemorragias na secção 4.8 do RCM e no folheto informativo deverá ser actualizada, tal como proposto na rotulagem provisória do TAIM.