

ANEXA I

**LISTA DENUMIRILOR COMERCIALE, FORMEI FARMACEUTICE, CONCENTRAȚIEI
PRODUSELOR MEDICINALE, CĂII DE ADMINISTRARE ȘI A DEȚINĂTORILOR
AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul Membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul Autorizației de Puenere pe Piață</u>	<u>Aplicant</u>	<u>Numele (Inventat)</u>	<u>Concentratia</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Austria	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Olanda		Implanon - Implantat	68 mg	Implant	Administrare subcutanată
Belgia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Olanda		Implanon	68 mg	Implant	Administrare subcutanată
Republica Cehă	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Olanda		Implanon	68 mg	Implant	Administrare subcutanată
Danemarca	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Olanda		Implanon	68 mg	Implant	Administrare subcutanată
Finlanda	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Olanda		Implanon	68 mg	Implant	Administrare subcutanată
Franța	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Franța		Implanon	68 mg	Implant	Administrare subcutanată
Germania	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Germania		Implanon	68 mg	Implant	Administrare subcutanată

<u>Statul Membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul Autorizației de Puenere pe Piață</u>	<u>Aplicant</u>	<u>Numele (Inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Ungaria	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Olanda		Implanon	68 mg	Implant	Administrare subcutanată
Islanda	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Olanda		Implanon	68 mg	Implant	Administrare subcutanată
Irlanda	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Irlanda		Implanon 68 mg implant	68 mg	Implant	Administrare subcutanată
Italia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Olanda		Implanon	68 mg	Implant	Administrare subcutanată
Luxemburg	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Olanda		Implanon	68 mg	Implant	Administrare subcutanată
Malta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Marea Britanie		Implanon	68 mg	Implant	Administrare subcutanată
Olanda	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Olanda		Implanon 68 mg	68 mg	Implant	Administrare subcutanată

<u>Statul Membru UE/AEE</u>	<u>Deținătorul Autorizației de Puenere pe Piață</u>	<u>Aplicant</u>	<u>Numele (Inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Norvegia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Olanda		Implanon	68 mg	Implant	Administrare subcutanată
Portugalia	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Portugalia		Implanon	68 mg	Implant	Administrare subcutanată
Slovacia	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Olanda		Implanon	68 mg	Implant	Administrare subcutanată
Spania	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona Spania		Implanon	68 mg	Implant	Administrare subcutanată
Suedia	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Olanda		Implanon	68 mg	Implant	Administrare subcutanată
Marea Britanie	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Marea Britanie		Implanon	68 mg	Implant	Administrare subcutanată

ANEXA II
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU IMPLANON

Implanon este un implant contraceptiv numai cu progestativ, non-biodegradabil, cu acțiune de lungă durată, care se introduce subdermic. Perioada indicată de folosire este de 3 ani. Implantul este sub forma unui singur bețișor de 4 cm lungime și 2 mm în diametru și conține 68 mg etonogestrel (ENG) dispersat într-o matrice de copolimer etilen vinil acetat (EVA). Doza de ENG eliberată de Implanon este echivalentă cu o doză zilnică de 60-70 μg , imediat după inserție, și care descrește la aproximativ 40 μg pe zi la începutul celui de-al doilea an și la aproximativ 25-30 μg pe zi la sfârșitul celui de-al treilea an. Acțiunea contraceptivă a Implanon este realizată în principal prin inhibarea ovulației. Implanon a fost aprobat în UE în timpul unei proceduri de recunoaștere reciprocă, cu Țările de Jos (NL) ca stat membru de referință, și este comercializat din 1998 cu indicația de „contracepție”. Prima reînnoire europeană a Implanon a fost încheiată cu succes în 2003. În total, până în iulie 2008, aproximativ 5 milioane de implanturi Implanon au fost vândute în întreaga lume. O a doua reînnoire europeană a fost inițiată în septembrie 2007, iar majoritatea statelor membre ale UE au fost de acord că profilul beneficiu/risc continuă să fie pozitiv și au susținut recomandarea statului membru de referință de a acorda o reînnoire pentru încă 5 ani. Cu toate acestea, un număr de motive de îngrijorare au fost ridicate de către statul membru care a obiectat și care nu a considerat ca acceptabilă a doua reînnoire. Problema a fost înaintată Grupului de coordonare a procedurilor descentralizate și de recunoaștere reciprocă (uz uman) și a fost efectuată o evaluare de către statul membru de referință. Deoarece în ziua a 60-a nu s-a ajuns la niciun acord, procedura a fost înaintată Comitetului pentru produse medicamentoase de uz uman. Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman a evaluat dosarul și datele disponibile, inclusiv problemele ridicate de statul membru care a obiectat.

Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman a considerat că evenimentele relatate legate de introducere, mutare și scoatere (cunoscute colectiv sub denumirea de IRRE) au avut loc cu o frecvență scăzută și în descreștere. Este crucial – și ar trebui să fie evident – că orice persoană care practică introduceri/scoateri trebuie să fie bine pregătită și familiarizată cu aceste proceduri, deoarece inserțiile incorecte vor duce la probleme legate de scoatere. Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman consideră că introducerea corectă este o procedură simplă și că problemele IRRE pot fi prevenite sau reduse prin conformitatea cu instrucțiunile actualizate și materialele de pregătire. Titularul autorizației de introducere pe piață a cerut raportarea rezultatelor din programul activ de monitorizare pentru IRRE din SUA. Pentru că programul activ de monitorizare din SUA nu include noul implant (Implanon NXT), titularul autorizației de introducere pe piață a cerut și monitorizarea atentă a introducerii și performanței noului implant, ca parte din planul de gestionare a riscurilor.

Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman a luat la cunoștință problema legată de raportarea insuficientă, dar nu a considerat că au fost identificate semnale referitoare la un risc crescut de apariție a cancerului mamar. Diferența dintre numărul de cazuri observate și cel al cazurilor așteptate este substanțială și este puțin probabil că poate fi explicată doar prin raportarea insuficientă. Astfel, posibilitatea unui risc crescut de apariție nu este susținută de aceste date după introducerea pe piață. Mai mult, gradul de raportare insuficientă este presupus a fi mai mic pentru Implanon în comparație cu reacțiile adverse în general raportate spontan, de aceea Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman nu consideră că raportările spontane despre apariția cancerului mamar la cei care utilizează Implanon dau naștere la un nou semnal legat de un efect advers. Informațiile deja incluse în secțiunea 4.4 din rezumatul caracteristicilor produsului sunt considerate a fi suficiente. Titularul autorizației de introducere pe piață a compilat date din studiile relevante disponibile și, în general, datele epidemiologice despre asocierea dintre contracepția numai cu progestativ și riscul de apariție a cancerului mamar sunt rare și reflectă mai ales utilizarea de DMPA injectabil. Astfel, cele mai multe date sunt legate de contraceptive numai cu progestativ injectabile, existând puține date despre alte contraceptive numai cu progestativ, neexistând date disponibile despre Implanon. Este admis faptul că studiile disponibile au limite, de exemplu, lipsa datelor despre asocierile de contraceptive numai cu progestativ, putere limitată în examinarea relațiilor cu risc dintre subgrupuri și în plus date nesemnificative pentru examinarea efectelor implanturilor. Are o anumită relevanță analiza provizorie a datelor din studiul caz-control în desfășurare legat de contraceptivul IUD cu eliberare de progestativ (Mirena) (raportul reuniunii ICPE 2008). Cu toate că Mirena eliberează

levonorgestrel într-o doză foarte mică, datele par a fi relevante și pentru implanturi. Acest lucru este posibil pentru că Mirena reprezintă o expunere de lungă durată, sistemică, la progestativ, la femeile tinere. Din analiza provizorie, ipoteza studiului legată de un efect advers asociat cu riscul de apariție a cancerului mamar, nu are susținere. Studiul include corecția pentru vârsta populației de studiu, permițând comparații cu populația care utilizează Implanon și, de aceea, rezultatele finale ale acestui studiu vor fi relevante și pentru Implanon.

În rezumat, Comitetul pentru produse medicamentatoase de uz uman a consimțit că nu există la acest moment o dovadă fermă a asocierii dintre expunerea la Implanon și un risc crescut de apariție a cancerului mamar la femeile tinere. Rezultatele finale ale studiului Mirena au fost considerate ca fiind relevante și vor contribui la evaluarea siguranței Implanon. Mai mult, raportările despre scoaterile Implanon la pacientele cu cancer mamar din programul activ de monitorizare din SUA ar putea oferi informații valoroase din seriile de cazuri care sunt așteptate a fi relativ complete. Studiul Mirena și raportările din programul activ de monitorizare din SUA trebuie incluse în planul de gestionare a riscurilor actualizat. Comitetul pentru produse medicamentatoase de uz uman este de opinie că un nou studiu epidemiologic despre cancerul mamar la persoanele care utilizează Implanon nu se justifică la momentul actual.

Comitetul pentru produse medicamentatoase de uz uman a considerat că sunt de așteptat dereglări ale menstruației în cazul tuturor metodelor numai cu progestativ, în mod special în cazul celor care inhibă ovulația. Acest lucru este bine cunoscut și uneori reprezintă un motiv pentru întreruperea metodei. Totuși, cu toate că tiparul dereglărilor menstruației este adesea imprevizibil, multe femei raportează reducerea frecvenței episoadelor și reducerea numărului total de zile de menstruație față de tiparul lor menstrual normal. Aproape toate femeile au o scădere a cantității totale de sânge pierdut, chiar și cele care raportează creșterea numărului de zile de menstruație. Astfel, multe femei de fapt au un beneficiu legat de tiparul menstruației, cu toate că lipsa predictibilității poate rămâne o problemă pentru unele dintre ele. Comitetul pentru produse medicamentatoase de uz uman consideră că dereglarea tiparului menstruației nu trebuie considerată o problemă de sănătate serioasă, atâta timp cât dispare imediat după întreruperea metodei și nu este asociată cu vreun risc cunoscut pentru sănătatea femeii. Toate experiențele arată că informarea atentă și consilierea înainte de începerea metodei, precum și susținerea prin consiliere și jurnalul menstrual în timpul folosirii metodei sunt importante pentru acceptarea și complianța pe termen lung. În mod similar, scoaterea Implanon datorită dereglării menstruației nu trebuie privită ca o consecință serioasă din moment ce „intervenția chirurgicală” de scoatere a Implanon este considerată minim invazivă, necesitând o incizie superficială a pielii de 0,5-1 cm, după care implantul poate fi ușor extras. A fost aprobată propunerea titularului autorizației de introducere pe piață legată de actualizarea suplimentară a informațiilor despre menstruație din secțiunea 4.8 cu noile date din SUA și legată de îmbunătățirea materialului informațional despre tiparul menstruației.

Comitetul pentru produse medicamentatoase de uz uman a fost de părere că un acord documentat scris în UE este asociat cu produse în legătură cu care există riscuri serioase dovedite și că introducerea unei cereri pentru un acord documentat pentru Implanon, una dintre cele mai larg utilizate metode de contracepție, nu este justificată și că ar semnala puternic un risc care, cu siguranță, nu este prezent.

Principalul beneficiu al oricărei metode contraceptive este eficacitatea, iar Comitetul pentru produse medicamentatoase de uz uman a considerat că Implanon are o eficacitate excelentă, fără a exista vreo evidență a scăderii acesteia, nici chiar pe parcursul celui de-al treilea an de utilizare, nici la femeile supraponderale și că actualul text din rezumatul caracteristicilor produsului legat de eficacitate și greutate este adecvat. O singură metodă contraceptivă nu va îndeplini toate cerințele, în toate momentele și, prin urmare, pare a fi necesară o gamă variată de metode la alegere, pentru ca fiecare femeie să găsească metoda care se potrivește nevoilor sale la momentul respectiv. Marele avantaj al implanturilor îl reprezintă absența problemelor legate de complianță sau de tulburările gastro-intestinale care pot afecta negativ eficacitatea contracepției, față de dezavantajele dereglărilor menstruației apărute în cazul metodelor numai cu progestativ continue care inhibă ovulația. Comitetul pentru produse medicamentatoase de uz uman a concluzionat că eficacitatea contraceptivă a Implanon este superioară altor contraceptive hormonale și că indicele Pearl obținut pentru Implanon este semnificativ mai mic decât cele obținute pentru alte contraceptive hormonale sistemice și cu siguranță mai mic decât cele obținute pentru contraceptivele orale combinate, mai ales pentru că acestea sunt

predispușe la lipsa complianței și tulburări gastro-intestinale. În concluzie, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman consideră că Implanon este o metodă eficientă de contracepție, fără probleme aparente de siguranță și că raportul beneficiu-risc pentru Implanon este pozitiv. Datele suplimentare legate de această problemă care vor fi furnizate de programul activ de monitorizare din SUA sunt bine venite, în special datele despre eficacitate la femeile obeze.

Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman, după ce a analizat datele depuse în solicitare, este de opinie că sunt necesare activități viitoare de reducere la minim a riscurilor pentru utilizarea produsului medicamentos în condiții de siguranță și eficacitate. Planul de gestionare a riscurilor va fi depus la statul membru de referință în termen de trei luni și va include activitățile menționate în condițiile reînnoirii autorizației de introducere pe piață.

MOTIVELE AVIZULUI

În concluzie, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman consideră că Implanon este o metodă eficientă de contracepție, fără probleme aparente de siguranță și de aceea este de părere că profilul beneficiu-risc pentru Implanon este pozitiv.

Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman a fost de acord cu următoarea propunere legată de condițiile reînnoirii autorizației de introducere pe piață prezentate anterior de către statul membru de referință:

Reînnoirea va fi acordată pe cinci ani, în următoarele condiții:

- Titularul autorizației de introducere pe piață va continua să depună rapoarte periodice actualizate referitoare la siguranță la fiecare 12 luni.
- Titularul autorizației de introducere pe piață va continua să depună la fiecare 6 luni rapoartele legate de sarcina nedorită și problemele legate de introducere/scoatere (IRRE) în timpul următorilor cinci ani de reînnoire.
- O dată cu raportul IRRE la 6 luni, titularul autorizației de introducere pe piață va depune și ultimele rezultate despre programul activ de monitorizare în desfășurare în SUA.
- Titularul autorizației de introducere pe piață va depune o modificare tip II în 2009 pentru a introduce noul tip de Implanon (Implanon NXT). O propunere de plan de gestionare a riscurilor pentru Implanon NXT va face parte din această modificare.
- Titularul autorizației de introducere pe piață va extinde informațiile viitoare și materialele de consiliere pentru personalul specializat din domeniul medical și pentru femei cu privire la tiparele menstruale care pot apărea în timpul utilizării Implanon, care pot fi prezentate femeii când ia în considerare utilizarea Implanon ca metodă contraceptivă.

Părțile relevante ale activităților mai sus menționate trebuie incluse în planul de gestionare a riscurilor de către titularul autorizației de introducere pe piață în termen de trei luni. În plus, următoarele probleme trebuie incluse în propunerea de plan de gestionare a riscurilor:

- Va fi întrebată greutatea la momentul scoaterii, în caz de scoatere prematură (inclusiv sarcină), în cadrul programului activ de monitorizare.
- O actualizare legată de menstruație în secțiunea 4.8 din rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect, așa cum a fost propusă în planul de etichetare al titularului autorizației de introducere pe piață.

Întrucât

- beneficiile evidente sunt durata lungă de utilizare și lipsa problemelor legate de complianță;
- introducerea corectă este o procedură simplă și problemele IRRE pot fi prevenite sau reduse prin respectarea instrucțiunilor actualizate și a materialelor de pregătire;
- nu au fost identificate semnale legate de creșterea riscului de apariție a cancerului mamar;
- dereglările tiparului menstruației nu trebuie considerate probleme serioase de sănătate;
- Implanon s-a dovedit clar a fi o metodă contraceptivă eficientă – inclusiv la femeile obeze – în ciuda unei doze scăzute,

Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman a recomandat reînnoirea autorizațiilor de introducere pe piață pentru care rezumatele caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului sunt specificate în anexa III pentru Implanon.

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Rezumatul Caracteristicilor Produsului, Etichetarea și Prospectul pentru Pacient valabile sunt versiunile finale obținute în timpul procedurii Grupului de Coordonare

ANEXA IV

CONDIȚII PENTRU REÎNNOIREA AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Autoritățile naționale competente, coordonate de către statul membru de referință, vor asigura îndeplinirea următoarelor condiții de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață:

Reînnoirea va fi acordată pe cinci ani, în următoarele condiții:

- Titularul autorizației de introducere pe piață va continua să depună rapoarte periodice actualizate referitoare la siguranță la fiecare 12 luni.
- Titularul autorizației de introducere pe piață va continua să depună la fiecare 6 luni rapoartele legate de sarcina nedorită și problemele legate de introducere/scoatere (IRRE) în timpul următorilor cinci ani de reînnoire.
- O dată cu raportul IRRE la 6 luni, titularul autorizației de introducere pe piață va depune și ultimele rezultate despre programul activ de monitorizare în desfășurare în SUA.
- Titularul autorizației de introducere pe piață va depune o modificare tip II în 2009 pentru a introduce noul tip de Implanon (Implanon NXT). O propunere de plan de gestionare a riscurilor pentru Implanon NXT va face parte din această modificare.
- Titularul autorizației de introducere pe piață va extinde informațiile viitoare și materialele de consiliere pentru personalul specializat din domeniul medical și pentru femei legate de tiparele menstruale care pot apărea în timpul utilizării Implanon, care pot fi prezentate femeii când ia în considerare utilizarea Implanon ca metodă contraceptivă.

Părțile relevante ale activităților mai sus menționate trebuie incluse în planul de gestionare a riscurilor de către titularul autorizației de introducere pe piață în termen de trei luni. În plus, următoarele probleme trebuie incluse în propunerea de plan de gestionare a riscurilor:

- va fi întrebată greutatea la momentul scoaterii, în caz de scoatere prematură (inclusiv sarcină), în cadrul programului activ de monitorizare;
- o actualizare legată de menstruație în secțiunea 4.8 din rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect, așa cum a fost propusă în planul de etichetare al titularului autorizației de introducere pe piață.