

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedels-</u> <u>form</u>	<u>Administrerings-</u> <u>sätt</u>
Österrike	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Nederländerna		Implanon - Implantat	68 mg	Implantat	Subkutan användning
Belgien	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederländerna		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutan användning
Tjeckien	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederländerna		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutan användning
Danmark	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederländerna		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutan användning
Finland	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederländerna		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutan användning
Frankrike	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Frankrike		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutan användning
Tyskland	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Tyskland		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutan användning
Ungern	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederländerna		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutan användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedels-</u> <u>form</u>	<u>Administrerings-</u> <u>sätt</u>
Island	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederländerna		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutan användning
Irland	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Irland		Implanon 68 mg implant	68 mg	Implantat	Subkutan användning
Italien	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederländerna		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutan användning
Luxemburg	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederländerna		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutan användning
Malta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Storbritannien		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutan användning
Nederländerna	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederländerna		Implanon 68 mg	68 mg	Implantat	Subkutan användning
Norge	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederländerna		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutan användning
Portugal	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutan användning

<u>Medlemsstat EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedels- form</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
	1070-159 Lisboa Portugal					
Slovakien	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Nederländerna		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutan användning
Spanien	Organon Española, S.A. Ctra. de Hospitalet, 147-149 Cityparc Ronda de Dalt Edificio Amsterdam 08940 Cornellá de Llobregat, Barcelona Spanien		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutan användning
Sverige	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Nederländerna		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutan användning
Storbritannien	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Storbritannien		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutan användning

BILAGA II
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV IMPLANON

Implanon är ett icke-nedbrytbart, långtidsverkande implantat för antikonception för subdermal användning som endast innehåller progestagen. Den angivna användningsperioden är 3 år. Implantatet utgörs av en stav som är 4 cm lång och 2 mm i diameter och innehåller 68 mg etonogestrel (ENG) dispergerat i en matris av en etylenvinylacetat-sampolymer (EVA-sampolymer). Den ENG-dos som frisätts av Implanon motsvarar 60-70 µg/dygn strax efter implanteringen och minskar till ca 40 µg/dygn i början av det andra året och till ca 25-30 µg/dygn i slutet av det tredje året. Implanons kontraktiva effekt uppnås i huvudsak genom hämning av ägglossningen. Implanon godkändes i EU genom ett förfarande för ömsesidigt godkännande med Nederländerna (NL) som referensmedlemsstat och har marknadsförts sedan 1998 med indikationen ”kontraception”. Den första europeiska förlängningen av godkännandet för försäljning av Implanon genomfördes med framgång 2003. Sammanlagt hade ca fem miljoner Implanon-implantat sålts över hela världen fram till juli 2008. Förfarandet för det andra förlängda godkännandet inleddes i september 2007, varvid en majoritet av EU-medlemsstaterna enades om att fördelarna fortfarande var större än riskerna och stödde referensmedlemsstatens rekommendation att bevilja ett förlängt godkännande för ytterligare fem år. Ett antal betänkligheter togs dock upp av de invändande berörda medlemsstaterna, vilka inte ansåg att ett andra förlängt godkännande kunde godtas. Ärendet hänsköts till samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden – humanläkemedel (CMD(h)), och referensmedlemsstaten gjorde en bedömning. Eftersom ingen enighet hade nåtts på dag 60 hänsköts förfarandet till CHMP. CHMP bedömde dokumentationen och tillgängliga data, inklusive de betänkligheter som hade tagits upp av de invändande berörda medlemsstaterna.

CHMP fann att händelser i samband med implantering, migration och avlägsnande inträffar med en låg och sjunkande frekvens. Det är avgörande – och borde vara självklart – att var och en som utför implantering/avlägsnande måste vara väl utbildad i och väl förtrogen med dessa förfaranden, eftersom en felaktig implantering innebär att avlägsnandet försvåras. CHMP fann att korrekt implantering är en enkel procedur och att problem i samband med implantering, migration och avlägsnande kan förebyggas eller minskas genom att de aktualiserade instruktionerna och utbildningsmaterialen följs. Innehavaren av godkännandet för försäljning ombads rapportera resultaten från det aktiva övervakningsprogram (AMP) för händelser i samband med implantering, migration och avlägsnande som pågår i USA. Eftersom det amerikanska AMP inte inkluderar den nya införelsen (Implanon NXT) ombads innehavaren av godkännandet för försäljning att även noga övervaka introduktionen och prestandan hos den nya införelsen som en del av riskhanteringsplanen (RMP).

CHMP vidgick att underrapportering kan föreligga men ansåg inte att det fanns några tecken på att en ökad risk för bröstcancer har identifierats. Skillnaden mellan det observerade och det förväntade antalet fall är betydande, och det är osannolikt att den kan förklaras endast av underrapportering. Därmed ger dessa data från efter det att läkemedlet har släppts ut på marknaden inget stöd för att en ökad risk skulle kunna föreligga. Vidare antas graden av underrapportering vara lägre för Implanon än vid spontan rapportering av biverkningar generellt, varför CHMP inte anser att spontanrapporteringen av bröstcancer hos Implanon-användare ska tolkas som en ny signal om en önskad effekt. Den information som redan finns i avsnitt 4.4 i produktresumén anses tillräcklig. Innehavaren av godkännandet för försäljning sammanställde data från relevanta studier och generellt var epidemiologiska data för kopplingen mellan antikonceptionsmedel med endast progestogen och risk för bröstcancer fåtaliga och gäller huvudsakligen användning av medroxyprogesteronacetat (MPA) för injektion. Huvuddelen av data gäller alltså injicerbara antikonceptionsmedel med endast progestogen, få data finns för övriga antikonceptionsmedel med endast progestogen och inga data finns för Implanon. Det anses givet att de tillgängliga studierna har begränsningar, exempelvis avsaknad av data om kopplingar med p-piller med endast progestogen, begränsad statistisk styrka med för analys av riskförhållanden i undergrupper och dessutom avsaknad av meningsfulla data för granskning av effekterna av implantat. Interimsanalysen av data från den pågående fall-kontrollstudien av progestogenavgivande intrauterina spiraler (Mirena) (rapport från ICPE-möte, 2008) har viss relevans. Även om Mirena avger en mycket låg dos levonorgestrel torde data vara relevanta även

för implantat. Skälet till detta är att Mirena representerar en kontinuerlig och långvarig systemisk progestogenexponering av unga kvinnor. Interimsanalysen ger inget stöd för studiehypotesen, att en biverkning skulle vara ökad risk för bröstcancer. Studien inkluderar korrigering för studiepopulationens ålder, vilket möjliggör jämförelser med Implanons användarpopulation. Därmed blir slutresultaten från denna studie relevanta även för Implanon.

Sammanfattningsvis enades CHMP om att det i nuläget inte finns några klara bevis för en koppling mellan Implanon-exponering och ökad risk för bröstcancer hos unga kvinnor. Slutresultaten från Mirena-studien ansågs vara relevanta och bör bidra till utvärderingen av Implanons säkerhet. Vidare kommer rapporterna om avlägsnande av Implanon från bröstcancerpatienter inom det amerikanska programmet för aktiv övervakning (AMP) troligen att ge värdefull information från fallserier som förväntas vara relativt fullständiga. Mirena-studien och rapporter från det amerikanska AMP bör inkluderas i den aktualiserade riskhanteringsplanen. CHMP anser att ingen ny epidemiologisk studie av bröstcancer hos Implanon-användare är motiverad i nuläget.

CHMP ansåg att oregelbundna blödningar kan förväntas med alla metoder som bygger på endast progestogen, särskilt de som hämmar ägglossningen. Detta är välkänt och är ibland ett skäl till att sluta använda en metod. Även om blödningsmönstret ofta är oförutsägbart rapporterar dock många kvinnor en minskad frekvens av blödningsepisoder och färre blödningsdagar sammanlagt jämfört med sitt normala menstruationsmönster. Nästan alla kvinnor upplever en minskning av den sammanlagda mängden blod, även de som får fler blödningsdagar. Därmed upplever många kvinnor faktiskt blödningsmönstret som en fördel, även om svåröversägligheten fortfarande är ett problem för vissa. CHMP anser att oregelbundna blödningar inte ska betraktas som ett allvarligt hälsoproblem, eftersom de försvinner omedelbart när kvinnan upphör med antikonceptionsmedlet och eftersom fenomenet inte är kopplat till några kända hälsorisker för kvinnan. All erfarenhet visar att noggrann information och rådgivning innan en kvinna börjar använda en metod samt stödjande rådgivning och blödningsdagböcker under användning av metoden är viktiga för godtagbarhet och behandlingsföljksamhet på lång sikt. Inte heller avlägsnande av Implanon på grund av oregelbundna blödningar ska betraktas som en allvarlig konsekvens, eftersom det "kirurgiska ingrepp" som görs när Implanon avlägsnas måste betraktas som minimalt. Det kräver bara ett yttligt hudsnitt på 0,5-1 cm, varefter implantatet lätt kan tas ut. Förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning om en ytterligare ändring av uppgifterna om blödning i avsnitt 4.8 genom tillägg av nya amerikanska data och bättre information om blödningsmönster godkändes.

CHMP ansåg att skriftligt informerat samtycke inom EU är kopplat till produkter för vilka det är fastställt att allvarliga risker föreligger och att införande av en begäran om informerat samtycke för Implanon, en av flera antikonceptionsmetoder med bred användning, inte är motiverat och skulle ge en signal om en risk som med största säkerhet inte föreligger.

Effekten är den största fördelen med alla antikonceptionsmetoder, och CHMP ansåg att Implanon visar utmärkt effekt och inga tecken på nedsatt effekt, vare sig under det tredje användningsåret eller hos kvinnor med hög kroppsvikt, och att den nuvarande lydelsen i produktresumén avseende effekt och vikt är skälig. Ingen enda antikonceptionsmetod uppfyller alla krav vid alla tidpunkter, och därför förefaller det vara nödvändigt med ett brett urval av metoder för att varje enskild kvinna ska kunna hitta en metod som passar hennes aktuella krav. Den stora fördelen med implantat är att inga problem föreligger med följksamhet eller mag-tarmbesvär som påverkar den kontraceptiva effekten negativt, vilket ska balanseras mot nackdelarna med oregelbundna blödningar som alltid föreligger med alla kontinuerliga metoder med endast progestogen som hämmar ägglossningen. CHMP fann att Implanons kontraceptiva effekt är överlägsen andra hormonbaserade antikonceptionsmedels och att Pearl Index-data för Implanon är signifikant lägre än dem som erhålls för andra systemiska hormonella antikonceptionsmedel och utan tvekan lägre än dem som erhålls med orala kombinationspreparat, särskild eftersom dessa medför följksamhetsproblem och mag-tarmbesvär. Sammanfattningsvis finner CHMP att Implanon är en effektiv antikonceptionsmetod utan uppenbara säkerhetsproblem och att fördelarna med Implanon är större än riskerna. De kompletterande data för denna aspekt som kommer att erhållas från det aktiva övervakningsprogrammet i USA är välkomna, särskilt data om effekten hos överviktiga kvinnor.

Efter att ha övervägt de data som lämnades in med ansökningen anser CHMP att ytterligare åtgärder för att minimera riskerna behövs för en säker och effektiv användning av läkemedlet. Riskhanteringsplanen kommer att lämnas till referensmedlemsstaten inom 3 månader och kommer att innehålla de åtgärder som nämns i villkoren för förlängning av godkännandet för försäljning.

SKÅL TILL YTTRANDET

Sammanfattningsvis anser CHMP att Implanon är en effektiv antikonceptionsmetod utan uppenbara säkerhetsproblem och finner därför att fördelarna med Implanon är större än riskerna.

CHMP godkände det följande förslaget till villkor för förlängning av godkännandet för försäljning, vilket tidigare har lagts fram av referensmedlemsstaten:

Förlängning beviljas för fem år, på följande villkor:

- Innehavaren av godkännandet för försäljning ska fortsätta med de årliga uppdaterade periodiska säkerhetsrapporterna.
- Innehavaren av godkännandet för försäljning ska fortsätta lämna halvårsrapporter om alla oplanerade graviditeter och alla problem i samband med implantering/avlägsnande under den kommande förlängningsperioden på fem år.
- Tillsammans med halvårsrapporterna om problem i samband med implantering/avlägsnande ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in de senaste resultaten från det pågående aktiva övervakningsprogrammet (AMP) i USA.
- Innehavaren av godkännandet för försäljning ska 2009 lämna in en typ II-ändring för introduktion av nya Implanon (Implanon NXT). Ett förslag till riskhanteringsplan för Implanon NXT ska ingå i denna ändring.
- Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ta fram mer informations- och rådgivningsmaterial för sjukvårdspersonal och för kvinnor som använder Implanon om de blödningsmönster som kan föreligga vid användning av Implanon. Materialet kan presenteras för kvinnor som överväger att välja Implanon som antikonceptionsmetod.

Relevanta delar av ovannämnda åtgärder ska ingå i ett förslag till riskhanteringsplan som innehavaren av godkännandet för försäljning ska överlämna inom tre månader. Dessutom ska följande aspekter ingå i förslaget till riskhanteringsplan:

- Kroppsvikten vid tidpunkten för avlägsnande ska efterfrågas om Implanon avlägsnas i förtid (inklusive vid graviditet) inom den aktiva övervakningsplanen.
- En aktualisering av informationen om blödning i avsnitt 4.8 i produktresumén och bipacksedeln så som föreslås i utkastet till märkning från innehavaren av godkännandet för försäljning.

CHMP rekommenderar förlängning av de godkännanden för försäljning av Implanon för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel finns i bilaga III, av följande skäl:

- De uppenbara fördelarna i form av den långa användningsdurationen och avsaknaden av följsamhetsproblem.
- Korrekt implantering är en enkel procedur och problem i samband med implantering, migration och avlägsnande kan förebyggas eller minskas genom att de aktualiserade instruktionerna och utbildningsmaterialen följs.
- Inga tecken på ökad risk för bröstcancer har identifierats.
- Oregelbundna blödningar bör inte betraktas som ett allvarligt hälsoproblem.

- Implanon har tydligt visats vara en effektiv antikonceptionsmetod – även för överviktiga kvinnor – trots en låg dos.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Den gällande produktresumén, märkningen och bipacksedeln är de slutgiltiga versionerna som togs fram under Coordination group procedure.

BILAGA IV

VILLKOR FÖR FÖRLÄNGNING AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Nationella behöriga myndigheter ska under samordning av referensmedlemsstaten se till att följande villkor uppfylls av innehavaren av godkännandet för försäljning:

Förlängningen beviljas för fem år, på följande villkor:

- Innehavaren av godkännandet för försäljning ska fortsätta med de årliga uppdaterade periodiska säkerhetsrapporterna.
- Innehavaren av godkännandet för försäljning ska fortsätta lämna halvårsrapporter om alla oplanerade graviditeter och alla problem i samband med implantering/avlägsnande under den kommande förlängningsperioden på fem år.
- Tillsammans med halvårsrapporterna om problem i samband med implantering/avlägsnande ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in de senaste resultaten från det pågående aktiva övervakningsprogrammet (AMP) i USA.
- Innehavaren av godkännandet för försäljning ska 2009 lämna in en typ II-ändring för introduktion av nya Implanon (Implanon NXT). Ett förslag till riskhanteringsplan för Implanon NXT ska ingå i denna ändring.
- Innehavaren av godkännandet för försäljning ska ta fram mer informations- och rådgivningsmaterial för sjukvårdspersonal och för kvinnor som använder Implanon om de blödningsmönster som kan föreligga vid användning av Implanon. Materialet kan presenteras för kvinnor som överväger att välja Implanon som antikonceptionsmetod.

Relevanta delar av ovannämnda åtgärder ska ingå i ett förslag till riskhanteringsplan som innehavaren av godkännandet för försäljning ska överlämna inom tre månader. Dessutom ska följande aspekter ingå i förslaget till riskhanteringsplan:

- Kroppsvikten vid tidpunkten för avlägsnande ska efterfrågas om Implanon avlägsnas i förtid (inklusive vid graviditet) inom den aktiva övervakningsplanen.
- En aktualisering av informationen om blödning i avsnitt 4.8 i produktresumén och bipacksedeln så som föreslås i utkastet till märkning från innehavaren av godkännandet för försäljning.