

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE, ART DER
ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS UND DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat EU/EEA</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasie-bezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungs- form</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5349 AB, Oss Niederlande		Implanon - Implantat	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung
Belgien	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Niederlande		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung
Tschechische Republik	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Niederlande		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung
Dänemark	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Niederlande		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung
Finnland	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Niederlande		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung
Frankreich	Organon SA Immeuble Optima 10, rue Godefroy 92821 Puteaux Cedex, Frankreich		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung
Deutschland	Essex Pharma GmbH Thomas-Dehler-Straße 27 81737 Munich Deutschland		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung

<u>Mitgliedstaat EU/EEA</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasie-bezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungs- form</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Ungarn	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Niederlande		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung
Island	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Niederlande		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung
Irland	Organon Ireland Ltd. Drynam Road Swords Co. Dublin Irland		Implanon 68 mg implant	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung
Italien	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Niederlande		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung
Luxemburg	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Niederlande		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung
Malta	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Vereinigtes Königreich		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung
Niederlande	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Niederlande		Implanon 68 mg	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung

<u>Mitgliedstaat EU/EEA</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasie-bezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungs- form</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Norwegen	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Niederlande		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung
Portugal	Organon Portuguesa Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda Av. José Malhoa, 16B - 2º 1070-159 Lisboa Portugal		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung
Slowakei	N.V. Organon Kloosterstraat 6 PO Box 20 5340 BH, Oss Niederlande		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung
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	Subkutane Anwendung
Schweden	N.V. Organon PO Box 20 5340 BH, Oss Niederlande		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung
Vereinigtes Königreich	Organon Laboratories Ltd Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0FL Vereinigtes Königreich		Implanon	68 mg	Implantat	Subkutane Anwendung

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON IMPLANON

Implanon ist ein biologisch nicht abbaubares, lange wirkendes, kontrazeptives Progestagen-Mono-Implantat zur subkutanen Applikation. Die angezeigte Anwendungsdauer beträgt 3 Jahre. Bei dem Implantat handelt es sich um ein einzelnes Stäbchen mit einer Länge von 4 cm und einem Durchmesser von 2 mm, das 68 mg Etonogestrel (ENG), das in einer Matrix aus Ethylenvinylacetat (EVA)-Copolymer dispergiert ist, enthält. Die von Implanon abgegebene ENG-Dosis entspricht kurz nach dem Einsetzen 60-70 µg/Tag und sinkt auf etwa 40 µg/Tag zu Beginn des zweiten Jahres und auf etwa 25-30 µg/Tag am Ende des dritten Jahres ab. Die kontrazeptive Wirkung von Implanon beruht hauptsächlich auf einer Hemmung der Ovulation. Implanon wurde in der EU im Rahmen eines Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung (MRP) mit den Niederlanden (NL) als Referenzmitgliedstaat (RMS) zugelassen und wird seit 1998 mit dem Anwendungsgebiet „Kontrazeption“ vertrieben. Die erste europäische Verlängerung der Zulassung von Implanon wurde 2003 erfolgreich abgeschlossen. Insgesamt wurden bis Juli 2008 ca. 5 Millionen Implanon-Implantate weltweit verkauft. Eine zweite europäische Verlängerung der Zulassung wurde im September 2007 eingeleitet, bei der eine Mehrzahl der EU-Mitgliedstaaten darin übereinkam, dass das Nutzen-Risiko-Profil weiterhin positiv sei, und die Empfehlung des RMS zur Bewilligung einer weiteren Verlängerung über 5 Jahre befürwortete. Allerdings wurde von den Einspruch erhebenden betroffenen Mitgliedstaaten (CMS), die eine zweite Verlängerung als nicht akzeptabel betrachteten, eine Reihe von Fragen aufgeworfen. Die Angelegenheit wurde an die CMD(h) verwiesen, und der RMS führte eine Beurteilung durch. Da an Tag 60 keine Übereinkunft erzielt worden war, wurde das Verfahren an den CHMP verwiesen. Der CHMP beurteilte das Dossier und die verfügbaren Daten, einschließlich der von den Einspruch erhebenden CMS aufgeworfenen Fragen.

Der CHMP geht davon aus, dass Ereignisse im Zusammenhang mit dem Einsetzen, der „Wanderung“ und der Entfernung des Implantats (insgesamt als IRRE bezeichnet) mit niedriger und abnehmender Häufigkeit auftreten. Es ist entscheidend – und sollte selbstverständlich sein – dass jede Person, die solche Implantate einsetzt bzw. entfernt, gut ausgebildet und mit diesen Verfahren vertraut sein muss, da ein inkorrektes Einsetzen zu Problemen beim Entfernen führt. Dem CHMP zufolge handelt es sich bei dem Einsetzen um einen einfachen Eingriff, und IRRE-Probleme können durch das Befolgen aktualisierter Anweisungen und Schulungsmaterialien verhindert bzw. reduziert werden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) wurde ersucht, die Ergebnisse des aktiven Monitoring-Programms (AMP) für IRRE in den USA vorzulegen. Da sich das US-amerikanische AMP nicht auf den neuen Applikator (Implanon NXT) erstreckt, wird der MAH außerdem ersucht, die Einführung und Funktion des neuen Applikators im Rahmen des RMP (Risiko-Management-Plan) engmaschig zu überwachen.

Der CHMP räumte das Problem von Meldelücken ein, vertrat jedoch nicht die Ansicht, dass Anzeichen für ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko ermittelt werden konnten. Der Unterschied zwischen der beobachteten und der erwarteten Anzahl von Fällen ist erheblich, und es ist unwahrscheinlich, dass dieser durch Meldelücken allein erklärt werden kann. Daher wird die Möglichkeit eines übermäßig hohen Risikos durch diese Anwendungsdaten nicht gestützt. Des Weiteren wird angenommen, dass die Meldelücken für Implanon geringer sind als bei der Meldung spontaner Nebenwirkungen allgemein. Daher geht der CHMP nicht davon aus, dass spontane Berichte über Mammakarzinome bei Anwenderinnen von Implanon einen neuen Hinweis auf eine Nebenwirkung rechtfertigen. Die in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) bereits vorhandenen Angaben werden als ausreichend betrachtet. Der MAH hat Daten über verfügbare einschlägige Studien zusammengestellt. Insgesamt gibt es nur wenige epidemiologische Daten über den Zusammenhang zwischen rein progestogenhaltigen Kontrazeptiva (POC) und Mammakarzinomrisiko, die in der Mehrzahl die Anwendung von injizierbarem DMPA betreffen. Somit beziehen sich die meisten Daten auf injizierbare POC; für andere POC liegen nur wenige und für Implanon keine Daten vor. Es wird eingeräumt, dass die vorliegenden Studien Einschränkungen aufweisen, z. B. das Fehlen von Daten über die Zusammenhänge mit der POP, die begrenzte Möglichkeit, Risikobeziehungen in Subgruppen zu

untersuchen sowie das Fehlen aussagekräftiger Daten zur Untersuchung der Wirkungen von Implantaten. Von gewisser Bedeutung sind die Daten der Interimsanalyse der laufenden Fallkontrollstudie zu dem Progestogen freisetzenden Intrauterinpessar (Mirena) (Bericht der ICPE-Sitzung, 2008). Auch wenn Mirena Levonorgestrel in sehr niedriger Dosis freisetzt, scheinen die Daten auch für Implantate relevant. Dies liegt daran, dass es bei jungen Frauen unter Mirena zu einer kontinuierlichen und systemischen Progestogen-Langzeitexposition kommt. Auf der Grundlage der Interimsanalyse ließ sich die Studienhypothese einer ungünstigen Wirkung auf das Mammakarzinomrisiko nicht erhärten. Die Studie beinhaltet eine Korrektur bezüglich des Alters der Studienpopulation, was Vergleiche mit dem Kollektiv der Implanon-Anwenderinnen ermöglicht. Daher werden die abschließenden Ergebnisse dieser Studie auch für Implanon von Bedeutung sein.

Zusammengefasst stimmte der CHMP darin überein, dass zu diesem Zeitpunkt keine eindeutigen Belege für einen Zusammenhang zwischen Implanon-Exposition und einem erhöhten Mammakarzinomrisiko bei jungen Frauen vorliegen. Die abschließenden Ergebnisse der Mirena-Studie wurden als relevant eingestuft und sollten zur Beurteilung der Sicherheit von Implanon beitragen. Ferner ist es wahrscheinlich, dass Berichte über die Entfernung von Implanon bei Mammakarzinompatientinnen aus dem US-amerikanischen AMP wertvolle Informationen aus Fallreihen liefern, die den Erwartungen zufolge relativ vollständig sein dürften. Die Mirena-Studie und die Berichte des US-amerikanischen AMP sollten in das aktualisierte RMP einfließen. Der CHMP ist der Ansicht, dass eine neue epidemiologische Studie zu Mammakarzinom bei Implanon-Anwenderinnen zum jetzigen Zeitpunkt nicht gerechtfertigt ist.

Der CHMP vertritt die Auffassung, dass Menstruationsstörungen unter allen Progestogen-Mono-Kontrazeptiva zu erwarten sind, insbesondere unter solchen, die die Ovulation hemmen. Dies ist allgemein bekannt und stellt gelegentlich einen Grund für das Absetzen der Methode dar. Auch wenn das Blutungsmuster häufig nicht vorhersagbar ist, berichten viele Frauen jedoch über eine verminderte Häufigkeit der Episoden und eine geringere Gesamtzahl der Tage mit Menstruation im Vergleich zu ihrem üblichen Blutungsmuster. Bei praktisch allen Frauen kommt es zu einer Verringerung des Blutverlustes insgesamt – selbst bei jenen, bei denen die Anzahl der Tage mit Menstruation ansteigt. Somit erleben viele Frauen tatsächlich einen Nutzen in Bezug auf das Blutungsmuster, auch wenn die fehlende Vorhersagbarkeit für manche weiterhin ein Problem darstellt. Der CHMP ist der Ansicht, dass Störungen des Blutungsmusters nicht als schwerwiegendes gesundheitliches Problem betrachtet werden sollten, da diese unmittelbar nach dem Absetzen abklingen und mit keiner bekannten Gesundheitsgefährdung der Frau verbunden sind. Alle Erfahrungen zeigen, dass eine sorgfältige Information und Beratung vor der Implantation sowie eine unterstützende Beratung und das Führen eines Menstruationsjournals während der Anwendung von Bedeutung für die langfristige Akzeptanz und Compliance sind. Ebenso sollte die Entfernung von Implanon aufgrund von Menstruationsstörungen nicht als schwerwiegende Folge betrachtet werden, da der „chirurgische Eingriff“ zur Entfernung von Implanon als minimal eingestuft werden muss: Es ist eine oberflächliche Hautinzision von 0,5-1 cm erforderlich, nach der sich das Implantat problemlos entnehmen lässt. Der Vorschlag des MAH, die Angaben zur Menstruation in Abschnitt 4.8 durch neue US-Daten zu aktualisieren und das Informationsmaterial zum Blutungsmuster zu verbessern, wurde gebilligt.

Der CHMP vertrat die Auffassung, dass eine schriftliche Information und Einwilligungserklärung in der EU bei Präparaten mit belegten schwerwiegenden Risiken zum Einsatz komme und dass ein Ersuchen um Aufnahme einer Information und Einwilligungserklärung für Implanon, einer von mehreren häufig angewendeten Empfängnisverhütungsmethoden, ungerechtfertigt sei und nachhaltig ein Risiko signalisiere, das mit Sicherheit nicht vorliege.

Hauptnutzen jeder Empfängnisverhütungsmethode ist die Wirksamkeit. Nach Ansicht des CHMP zeigt Implanon eine ausgezeichnete Wirksamkeit, wobei weder im dritten Jahr der Anwendung noch bei Frauen mit hohem Körpergewicht Belege für einen Rückgang der Wirksamkeit vorliegen, und der gegenwärtige Text in der SPC bezüglich Wirksamkeit und Körpergewicht ist angemessen. Eine bestimmte Empfängnisverhütungsmethode wird nicht jederzeit allen Anforderungen gerecht werden können, und daher scheint eine breite Auswahl von Methoden erforderlich, damit jede Frau eine Methode finden kann, die ihren aktuellen Bedürfnissen entspricht. Der große Vorteil von Implantaten – keine Compliance-Probleme oder gastrointestinalen Störungen, die sich negativ auf die kontrazeptive Wirksamkeit auswirken – steht den Nachteilen von Menstruationsstörungen entgegen,

die mit allen rein progestogenhaltigen Langzeitmethoden, die die Ovulation hemmen, verbunden sind. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die kontrazeptive Wirksamkeit von Implanon derjenigen anderer hormonaler Kontrazeptiva überlegen ist und dass der Pearl-Index für Implanon signifikant niedriger liegt als bei anderen systemischen hormonalen Kontrazeptiva und auf jeden Fall niedriger als bei oralen kontrazeptiven Kombinationspräparaten, insbesondere, da diese häufig mit mangelnder Compliance und gastrointestinalen Störungen verbunden sind. Der CHMP ist insgesamt der Auffassung, dass es sich bei Implanon um eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode handelt, für die keine offensichtlichen Sicherheitsbedenken bestehen, und dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Implanon positiv ist. Die zusätzlichen Daten hierzu aus dem aktiven Monitoring-Programm in den USA werden begrüßt, insbesondere die Daten zur Wirksamkeit bei adipösen Frauen.

Nach Prüfung der im Antrag vorgelegten Daten ist der CHMP der Ansicht, dass weitere Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich sind, um eine sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels zu gewährleisten. Das RMP wird dem RMS, einschließlich der in den Bedingungen für die Verlängerung der Genehmigung für das Inverkehrbringen erwähnten Maßnahmen, binnen drei Monaten vorgelegt.

BEGRÜNDUNG DES GUTACHTENS

Der CHMP beurteilt Implanon im Ergebnis als wirksame Empfängnisverhütungsmethode, für die keine offensichtlichen Sicherheitsbedenken vorliegen, und ist daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Implanon positiv ist.

Der CHMP verständigte sich auf den folgenden Vorschlag in Bezug auf Bedingungen für die Verlängerung der Genehmigung für das Inverkehrbringen, der zuvor von dem RMS vorgelegt wurde:

Die Verlängerung wird unter folgenden Bedingungen für fünf Jahre gewährt:

- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) erstellt weiterhin alle 12 Monate einen regelmäßig aktualisierten Sicherheitsbericht (PSUR).
- Der MAH erstellt weiterhin alle sechs Monate einen Bericht über sämtliche ungewollten Schwangerschaften und Probleme im Zusammenhang mit dem Einsetzen/dem Entfernen (IRRE) im Verlauf des nächsten fünfjährigen Verlängerungszeitraums.
- Ergänzend zu dem sechsmonatigen IRRE-Bericht legt der MAH die aktuellsten Ergebnisse des laufenden aktiven Monitoring-Programms (AMP) aus den USA vor.
- Der MAH legt 2009 für die Einführung des neuen Applikators für Implanon (Implanon NXT) eine Typ-II-Änderung vor, die auch einen RMP-Vorschlag für Implanon NXT beinhaltet.
- Der MAH erarbeitet weitere Informations- und Beratungsmaterialien für Ärzteschaft und Anwenderinnen über die Blutungsmuster, die unter der Anwendung von Implanon auftreten können. Diese Materialien können der Frau ausgehändigt werden, wenn sie die Anwendung von Implanon als Kontrazeptivum in Erwägung zieht.

Relevante Aspekte der oben aufgeführten Maßnahmen sind in einen RMP-Vorschlag aufzunehmen, der vom MAH binnen drei Monaten vorzulegen ist. Darüber hinaus muss der RMP-Vorschlag folgende Punkte enthalten:

- Im Falle einer vorzeitigen Entfernung (einschließlich Schwangerschaft) wird im Rahmen des AMP das Körpergewicht zum Zeitpunkt der Entfernung erfragt.
- Aktualisierung der Blutungsangaben in Abschnitt 4.8 der SPC und in der Packungsbeilage wie im Entwurf des MAH vorgeschlagen.

In Erwägung folgender Gründe:

- Die offensichtlichen Vorteile sind die lange Anwendungsdauer und das Fehlen von Compliance-Problemen;

- das korrekte Einsetzen ist ein einfaches Verfahren, und IRRE-Probleme lassen sich durch Befolgung der aktualisierten Anweisungen und Schulungsmaterialien verhindern bzw. reduzieren;
- es wurden keine Hinweise auf ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko ermittelt;
- Störungen des Blutungsmusters sind nicht als schwere gesundheitliche Probleme zu beurteilen;
- Implanon hat sich auch bei niedriger Dosierung eindeutig als wirksame Empfängnisverhütungsmethode – auch bei adipösen Frauen – erwiesen;

hat der CHMP die Verlängerung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen empfohlen, für die die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage von Implanon in Anhang III angegeben sind.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Die gültige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage entsprechen den finalen Versionen aus dem Verfahren in der Koordinierungsgruppe.

ANHANG IV

BEDINGUNGEN FÜR DIE VERLÄNGERUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Die nationalen zuständigen Behörden stellen, koordiniert durch den Referenzmitgliedstaat, sicher, dass die folgenden Bedingungen von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

Die Verlängerung wird unter folgenden Bedingungen für fünf Jahre gewährt:

- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) erstellt weiterhin alle 12 Monate einen regelmäßig aktualisierten Sicherheitsbericht (PSUR).
- Der MAH erstellt weiterhin alle sechs Monate einen Bericht über sämtliche ungewollten Schwangerschaften und Probleme im Zusammenhang mit dem Einsetzen/dem Entfernen (IRRE) im Verlauf des nächsten fünfjährigen Verlängerungszeitraums.
- Ergänzend zu dem sechsmonatigen IRRE-Bericht legt der MAH die aktuellsten Ergebnisse des laufenden aktiven Monitoring-Programms (AMP) aus den USA vor.
- Der MAH legt 2009 für die Einführung des neuen Applikators für Implanon (Implanon NXT) eine Typ-II-Änderung vor, die auch einen RMP-Vorschlag für Implanon NXT beinhaltet.
- Der MAH erarbeitet weitere Informations- und Beratungsmaterialien für Ärzteschaft und Anwenderinnen über die Blutungsmuster, die unter der Anwendung von Implanon auftreten können. Diese Materialien können der Frau ausgehändigt werden, wenn sie die Anwendung von Implanon als Kontrazeptivum in Erwägung zieht.

Relevante Aspekte der oben aufgeführten Maßnahmen sind in einen RMP-Vorschlag aufzunehmen, der vom MAH binnen drei Monaten vorzulegen ist. Darüber hinaus muss der RMP-Vorschlag folgende Punkte enthalten:

- Im Falle einer vorzeitigen Entfernung (einschließlich Schwangerschaft) wird im Rahmen des AMP das Körpergewicht zum Zeitpunkt der Entfernung erfragt.
- Aktualisierung der Blutungsangaben in Abschnitt 4.8 der SPC und in der Packungsbeilage wie im Entwurf des MAH vorgeschlagen.