

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Implanon®, 68 mg Implantat zur subkutanen Anwendung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Implantat enthält 68 mg Etonogestrel; die Freisetzungsrate beträgt ungefähr 60–70 Mikrogramm/Tag in den Wochen 5–6 und ist am Ende des ersten Jahres auf ca. 35–45 Mikrogramm/Tag, am Ende des zweiten Jahres auf ca. 30–40 Mikrogramm/Tag und am Ende des dritten Jahres auf ca. 25–30 Mikrogramm/Tag abgesunken.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Implantat zur subkutanen Anwendung  
Biologisch nicht abbaubares weißes bis cremefarbenes flexibles Stäbchen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption.  
Sicherheit und Wirksamkeit wurden an Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren nachgewiesen.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung 4.2.1 Wie ist Implanon anzuwenden Vor der Einlage von Implanon sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Es wird dringend empfohlen, vor der Einlage von Implanon die Anwendungshinweise zur Einlage und zur Entfernung des Implantats im Abschnitt 4.2.2 „Wie wird Implanon eingelegt“ und im Abschnitt 4.2.4 „Wie ist Implanon zu entfernen“ sorgfältig zu lesen.

Implanon ist ein lang wirkendes Kontrazeptivum. Ein Implantat wird subkutan eingelegt. Die Anwenderin sollte darüber informiert werden, dass das Implantat jederzeit auf ihren Wunsch hin wieder entfernt werden kann, das Implantat aber nicht länger als 3 Jahre liegen sollte. Bei Frauen mit erhöhtem Körpergewicht kann der Arzt eine frühere Entfernung in Betracht ziehen (siehe Abschnitt 4.4.1). Die Entfernung auf Wunsch oder am Ende der 3-jährigen Anwendungsdauer sollte von einem Arzt, der mit der entsprechenden Technik vertraut ist, vorgenommen werden. Der kontrazeptive Schutz bleibt erhalten, wenn das Implantat entfernt und sofort durch ein neues ersetzt wird.

Um eine komplikationslose Entfernung zu gewährleisten, ist es wichtig, dass Implanon richtig, direkt unter die Haut, eingelegt wird. Das Risiko, dass Komplikationen auftreten, ist gering, wenn die vorgegebenen Anweisungen befolgt werden.

Es wurden einige Fälle berichtet, in denen das Implantat nicht am richtigen Tag oder nicht korrekt oder überhaupt nicht eingelegt wurde. Gelegentlich führte die inkorrekte Einlage zu einer ungewollten Schwangerschaft. Solche Zwischenfälle können vermindert werden, wenn die Anweisungen zur Einlage (siehe Abschnitt 4.2.2 „Wie wird Implanon eingelegt“ und 4.2.3 „Wann ist Implanon einzulegen“) strikt befolgt werden. Das Vorhandensein des Implantats sollte direkt nach der Einlage des Implantats durch Palpation geprüft werden. Wenn das Implantat nicht ertastet werden kann oder wenn das Vorhandensein des Implantats zweifelhaft erscheint, müssen andere Methoden gewählt werden, die das Vorhandensein bestätigen (siehe Abschnitt 4.2.2 „Wie wird Implanon eingelegt“). Bis zur sicheren Darstellung des Implantats muss eine kontrazeptive Barriermethode angewendet werden.

Es wird dringend empfohlen, dass Ärzte, bevor sie die Einlage von Implanon praktizieren, an Trainingseinheiten teilnehmen, die von dem Unternehmen, das Implanon vertreibt, angeboten werden. Ärzten, die wenig Erfahrung in der subkutanen Einlage haben, wird empfohlen, sich die korrekte Technik unter Aufsicht eines erfahreneren Kollegen anzueignen. Zusätzliche Informationen und detailliertere Anweisungen zur Einlage und zur Entfernung von Implanon werden auf Wunsch kostenlos von Essex Pharma GmbH, Thomas-Dehler-Straße 27, 81737 München, Telefon: 089 62731-0 versendet.

Die Implanon Packung enthält eine Besitzerkarte für die Anwenderin und ein Klebeetikett für die Patientinnenkartei des Arztes. Die Besitzerkarte enthält u. a. die Chargenbezeichnung des Implantats und hilft, das Datum der Einlage, den Arm der Einlage, den Namen des Arztes und/oder des Krankenhauses und den beabsichtigten Tag der Entfernung festzuhalten. Das Klebeetikett gibt Chargenbezeichnung und das Datum der Einlage an.

### 4.2.2 Wie wird Implanon eingelegt

- Die Einlage von Implanon soll unter aseptischen Bedingungen und ausschließlich von einem mit dieser Technik vertrauten Arzt durchgeführt werden.
- Die Einlage erfolgt mit einem Applikator, der speziell für diese Anwendung entwickelt wurde. Die Handhabung unterscheidet sich grundsätzlich von der einer klassischen Injektionsspritze. Ein Querschnitt des Applikators inkl. seiner Einzelkomponenten (z. B. Kanüle, Obturator und Nadel mit doppelt angewinkelter Schräge) ist in dieser Produktinformation dargestellt, um deren spezifische Funktionen zu verdeutlichen.
- Die Vorgehensweise bei der Einlage des Implantats **steht im Gegensatz zu einer Injektion**. Wenn Implanon eingelegt wird, muss der **Obturator** fixiert

bleiben, während die **Kanüle** (Nadel) aus dem Arm zurückgezogen wird. Bei normalen Injektionen wird der **Stempel** der Injektionsspritze vorgestoßen und der **Spritzenzylinder** wird fixiert.

- Ermöglichen Sie es der Patientin, auf dem Rücken zu liegen und dabei den weniger aktiven Arm (der nicht der Schreibhand entspricht) nach außen gedreht und mit leicht abgewinkeltem Ellenbogen zu halten.
- Um das Risiko einer neuralen oder vaskulären Verletzung zu minimieren, sollte Implanon auf der Innenseite des weniger aktiven Oberarms, etwa 8–10 cm oberhalb des medialen Epikondylus des Oberarmknochens, eingelegt werden.
- Implanon sollte subdermal eingelegt werden, d. h. unmittelbar unter der Haut (subkutan).**
- Wird Implanon zu tief eingelegt (in den Muskel oder die Faszie), könnte es zu einer neuralen oder vaskulären Verletzung kommen. Eine zu tiefe Einlage wurde mit Parästhesien (hervorgerufen durch eine neurale Verletzung), einer Verlagerung des Implantats (hervorgerufen durch eine Implantation in den Muskel oder die Faszie) und in seltenen Fällen intravasaler Implantation in Zusammenhang gebracht. Darüber hinaus könnte das Implantat nicht ertastbar sein, wenn es zu tief eingelegt wurde, und die Lokalisation und/oder die Entfernung könnte(n) später Schwierigkeiten bereiten.**
- Markieren Sie die Insertionsstelle.
- Reinigen Sie die Insertionsstelle mit Desinfektionsmittel.
- Anästhesisieren Sie mit einem lokalanästhetischen Spray oder mit 2 ml Lidocain (1 %), das direkt unter die Haut entlang des vorgesehenen Insertionskanals gespritzt wird.
- Entnehmen Sie den sterilen Einwegapplikator mit dem Implantat aus der Blisterpackung.
- Ohne die Schutzkappe zu entfernen, überzeugen Sie sich visuell davon, dass das Implantat vorhanden ist, welches als weißer Körper in der Nadelspitze erkennbar sein sollte. Falls das Implantat nicht zu sehen ist, klopfen Sie mit der Spitze der Schutzkappe gegen eine harte Oberfläche, um das Implantat zur Nadelspitze zu bewegen. Nach der visuellen Überprüfung sollte das Implantat wieder in die Nadel zurück gebracht werden, indem es in die Nadelspitze zurück geklopft wird. Nun kann die Schutzkappe entfernt werden.
- Bitte beachten Sie, dass das Implantat vor der Einlage aus der Nadel herausfallen kann. Halten Sie deshalb den Applikator bis zur Einlage des Implantats stets aufrecht (d. h. mit der Nadel nach oben). Dies verhindert das Herausfallen des Implantats. Nadel und Implantat müssen steril bleiben. Bei einer Kontamination muss ein neuer steriler, originalverpackter Applikator eingesetzt werden.
- Spannen Sie die Haut um die Insertionsstelle mit Daumen und Zeigefinger (Abbildung 1).

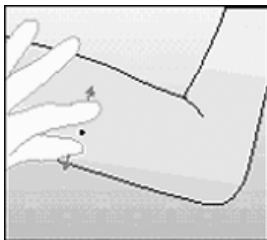


Abb. 1

- Führen Sie zunächst nur die Spitze der Nadel leicht angewinkelt ein ( $\sim 20^\circ$ ) (Abbildung 2).

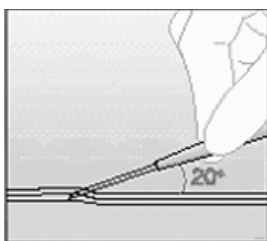


Abb. 2

- Entspannen Sie die Haut.
- Bringen Sie die Kanüle in eine horizontale Stellung (Abbildung 3).

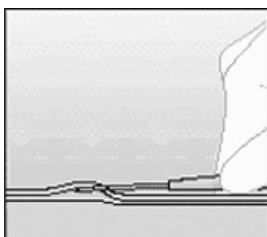


Abb. 3

- Während Sie die Haut anheben, schieben Sie die Nadel behutsam in ihrer vollen Länge vor. Wenden Sie dabei keine Kraft an. Um eine Einlage dicht unter der Haut sicherzustellen, sollte die Nadel parallel zur Hautoberfläche eingeführt werden (Abbildung 4).

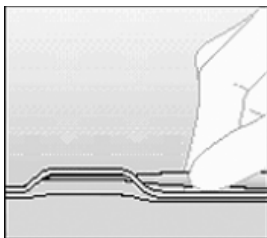


Abb. 4

- Bleiben Sie mit dem Applikator während der Einlage parallel zur Hautoberfläche.
- Wenn das Implantat zu tief gelegt wird, kann es zu Parästhesien kommen und das Implantat kann sich verlagern. Darüber hinaus kann die Entfernung später Schwierigkeiten bereiten.**
- Brechen Sie die Versiegelung des Applikators (Abbildung 5).

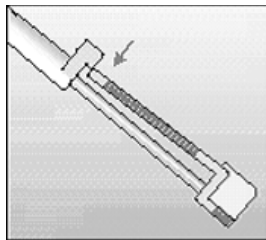


Abb. 5

- Drehen Sie den Obturator um  $90^\circ$  (Abbildung 6).

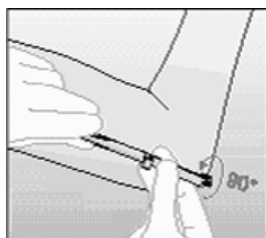


Abb. 6

- Fixieren Sie den Obturator mit einer Hand parallel zum Arm und ziehen Sie mit der anderen Hand langsam die Nadel aus der Insertionsstelle des Armes zurück (Abbildung 7).

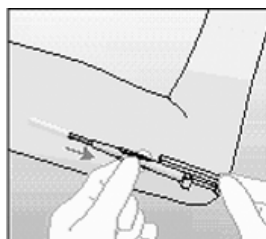


Abb. 7

- Schieben Sie niemals den Obturator.**
- Kontrollieren Sie die Kanüle auf die Abwesenheit des Implantats in der Nadel. Nach dem Zurückziehen der Kanüle sollte die gerillte Spitze des Obturators sichtbar sein (Abbildung 8).

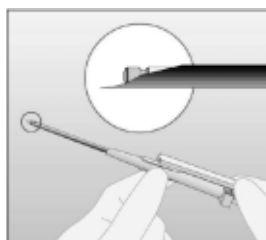


Abb. 8

- Prüfen Sie immer durch Palpation, ob das Implantat vorhanden ist, und lassen Sie auch die Anwenderin das Implantat ertasten.**
- Kann das Implantat nicht ertastet werden oder ist das Vorhandensein zweifelhaft, müssen andere Methoden zur Bestätigung der Einlage eingesetzt werden. Geeignete Methoden zur Lokalisation des Implantats sind erstens die Darstellung im Ultraschall (US) und zweitens die Kernspintomographie (MRI). Vor der Anwendung von Ultraschall- oder Kernspintomographiemethoden sollte das lokale Unternehmen, das Implanon vertreibt, für

eine entsprechende Unterweisung über Besonderheiten der Darstellung des Implantats konsultiert werden. Falls die bildgebenden Methoden kein eindeutiges Ergebnis liefern, wird empfohlen, über die Messung der Etonogestrelspiegel in einer Blutprobe nachzuweisen, dass das Implantat vorhanden ist. In diesem Fall stellt das lokale Unternehmen, das Implanon vertreibt, ein geeignetes Testverfahren bereit.

- Bis zur sicheren Darstellung des Implantats muss eine kontraceptive Barrieremethode angewendet werden.**
- Legen Sie sterile Tupfer mit einem Druckverband an, um Blutergüsse zu vermeiden.
- Füllen Sie die Besitzerkarte aus und händigen Sie diese der Anwenderin von Implanon aus, um die spätere Entfernung des Implantats zu erleichtern.
- Der Applikator ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und muss entsprechend der gesetzlichen Vorschriften zur Beseitigung von biologisch bedenklichem Abfall entsorgt werden.

#### 4.2.3 Wann ist Implanon einzulegen

##### *Keine vorangegangene Verwendung von hormonellen Kontrazeptiva*

Implanon sollte an den Tagen 1–5, jedoch spätestens am Tag 5 des natürlichen Zyklus (Tag 1 ist der erste Tag der Menstruationsblutung) eingelegt werden.

##### *Wechsel von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring oder transdermales Pflaster)*

Implanon sollte vorzugsweise am Tag nach Einnahme der letzten wirksamen (wirkstoffhaltigen) Tablette des bisher angewandten KOK oder am Tag der Entfernung des Vaginalrings oder des transdermalen Pflasters eingelegt werden, spätestens jedoch am Tag nach dem tablettenfreien, ringfreien, pflasterfreien oder Placebo-Intervall des bisher eingesetzten kombinierten hormonellen Kontrazeptivums. Es kann sein, dass nicht alle kontraceptiven Methoden (transdermales Pflaster, Vaginalring) in allen EU-Staaten vermarktet werden.

##### *Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, anderes Implantat oder einem intrauterinen Gestagen-Freisetzungs-system [IUS])*

Implanon kann an jedem Tag eingelegt werden, an dem von einer Minipille umgestellt wird, am Tag der Entfernung eines anderen Implantats oder eines IUS bzw. wenn die nächste Injektion fällig wäre.

##### *Nach einem Abort im ersten Trimenon*

Implanon sollte sofort eingelegt werden.

##### *Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon*

Für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“.

Implanon sollte an den Tagen 21–28 nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon eingelegt werden. Wenn das Implantat später eingelegt wird, sollte der Anwenderin geraten werden, während der ersten 7 Tage nach der Einlage zusätzlich eine

Barrieremethode zu verwenden. Hatte Sie jedoch bereits Geschlechtsverkehr, sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste natürliche Menstruation vor Einlage des Implantats abgewartet werden.

#### 4.2.4 Wie ist Implanon zu entfernen

- Die Entfernung von Implanon sollte nur von einem mit der Technik vertrauten Arzt durchgeführt werden.
- Die genaue Lage des Implantats ist auf der Besitzerkarte der Patientin angegeben.
- Lokalisieren Sie das Implantat durch Er tasten und markieren Sie das distale Ende (Abbildung a).

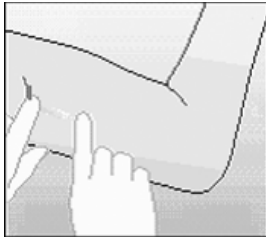


Abb. a

- Ein nicht tastbares Implantat muss zunächst entweder durch Ultraschall (US) oder Kernspintomographie (MRI) lokalisiert werden, bevor versucht wird, das Implantat zu entfernen. Wenn es lokalisiert wurde, wird es mit Ultraschallunterstützung entfernt. Im Zweifelsfall kann durch eine Etonogestrelbestimmung verifiziert werden, dass das Implantat vorhanden ist. Für weitere Hinweise zur Lokalisation und Entfernung wenden Sie sich bitte an das lokale Unternehmen, das Implanon vertreibt. Von einer explorativen chirurgischen Entfernung ohne Kenntnis der exakten Position des Implantats wird dringend abgeraten. Um eine Verletzung tiefer neuraler oder vaskulärer Strukturen im Arm zu vermeiden, sollte die Entfernung eines zu tief eingelegten Implantats mit höchster Vorsicht und von einem mit der Anatomie des Arms vertrauten Arzt durchgeführt werden.
- Waschen und desinfizieren Sie den Bereich.
- Anästhesieren Sie den Arm mit 0,5–1 ml Lidocain (1 %) an der Inzisionsstelle, die sich direkt unter der distalen Spitze des Implantats befindet. Achtung: Applizieren Sie das Lokalanästhetikum **unterhalb** des Implantats. Die Applikation des Lokalanästhetikums **über** dem Implantat führt zu einem Anschwellen der Haut. Dies kann die Lokalisation des Implantats erschweren (Abbildung b).

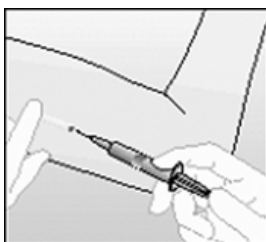


Abb. b

- Drücken Sie auf die proximale Spitze des Implantats. Es erscheint eine Wölbung, die das distale Ende des Implantats markiert. Beginnend unterhalb der distalen Spitze des Implantats setzen Sie eine longitudinale Inzision von 2 mm in Richtung Ellbogen (Abbildung c).

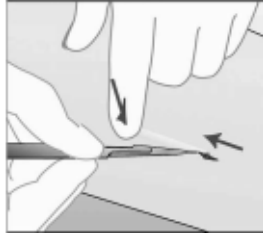


Abb. c

- Schieben Sie das Implantat vorsichtig zur Inzisionsstelle, bis dessen Spitze sichtbar ist. Fassen Sie das Implantat mit einer Pinzette (vorzugsweise „Mosquito-Pinzette“) und entfernen Sie es (Abbildung d).

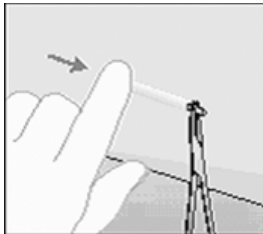


Abb. d

- Falls die Spitze des Implantats nicht sichtbar ist, könnte sich fibrotisches Gewebe um das Implantat gebildet haben. Das fibrotische Gewebe kann gespalten werden, indem man weiter in Richtung der distalen Spitze schneidet, bis die Spitze deutlich sichtbar ist. Entfernen Sie das Implantat mit einer Pinzette (Abbildungen e und f).

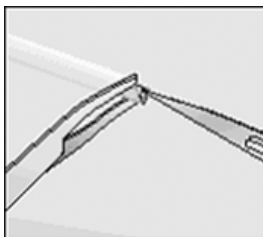


Abb. e

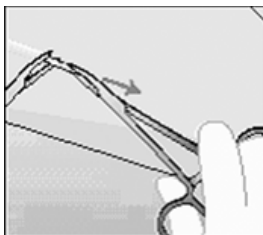


Abb. f

- Falls die Spitze des Implantats nicht sichtbar ist, schieben Sie vorsichtig eine Pinzette in die Inzision und fassen Sie das Implantat (Abbildungen g und h). Mobilisieren Sie mit einer zweiten Pinzet-

te sorgfältig das Gewebe um das Implantat und entfernen Sie nun das Implantat (Abbildung i).

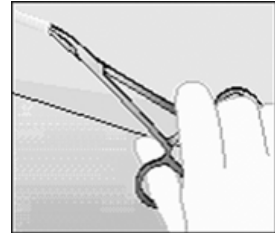


Abb. g

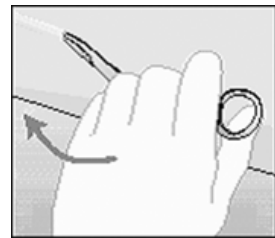


Abb. h

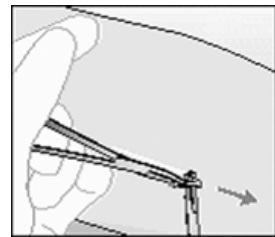


Abb. i

- Schließen Sie die Inzisionsstelle mit einem Klammerpflaster.
- Legen Sie sterile Tupfer mit einem Druckverband an, um Blutergüsse zu vermeiden.
- Es gibt Einzelfallberichte über eine Verlagerung des Implantats (siehe auch Abschnitt 4.4.1 „Warnhinweise“); üblicherweise handelt es sich dabei um eine geringfügige Verschiebung gegenüber der ursprünglichen Position. Die Lokalisation des Implantats durch Palpation, US und/oder MRI kann dadurch erschwert sein und die Entfernung eine längere Inzision und mehr Zeit erfordern.
- Falls eine Fortsetzung der Implanon Anwendung erwünscht ist, kann unmittelbar nachdem das alte Implantat entfernt wurde, ein neues Implantat eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2.5 „Wie ist Implanon zu ersetzen“).
- Falls weder eine Fortsetzung der Implanon Anwendung noch eine Schwangerschaft erwünscht ist, sollte ein anderes Kontrazeptivum empfohlen werden.

#### 4.2.5 Wie ist Implanon zu ersetzen

- Das Ersetzen von Implanon soll nur unter aseptischen Bedingungen und ausschließlich von einem Arzt durchgeführt werden, der mit der Technik der Einlage und des Entfernens vertraut ist.
- Das Implantat kann, wie im Abschnitt 4.2.4 „Wie ist Implanon zu entfernen“ beschrieben, unmittelbar nach Entfernung des vorhergehenden Implantats durch ein neues ersetzt werden.

- Die Technik des Ersetzens von Implanon ist ähnlich der Technik der Einlage wie im Abschnitt 4.2.2 „Wie wird Implanon eingelegt“ beschrieben. Das neue Implantat kann in den gleichen Arm und oft durch dieselbe Inzision eingelegt werden, durch die die Entfernung erfolgte. Falls dieselbe Inzision verwendet wird, müssen die nachfolgenden Anweisungen berücksichtigt werden.
- Die bei der Entfernung des Implantats vorgenommene kurze Inzision kann als Einstichstelle für die Nadel des neuen Applikators verwendet werden.
- Anästhesieren Sie die Insertionsstelle mit 2 ml Lidocain (1 %), das direkt unter die Haut, beginnend an der Inzision der Entfernung, entlang des „Insertionskanals“ gespritzt wird.
- Es ist äußerst wichtig, dass die Nadel während der Wiedereinlage in ihrer vollen Länge eingeführt wird. Andernfalls kann das Implantat teilweise aus der Inzision der Entfernung herausragen.
- Schließen Sie die Inzision mit einem Klammerpflaster.
- Legen Sie sterile Tupfer mit einem Druckverband an, um Blutergüsse zu vermeiden. Weisen Sie die Anwenderin an, den Druckverband mindestens 24 Stunden zu tragen, damit die Inzision der Entfernung heilen kann.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Aktive venöse thromboembolische Erkrankungen.
- Bekannte oder vermutete Sexualhormon-abhängige Tumoren.
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankungen, solange die Leberfunktionswerte noch nicht auf normale Werte zurückgegangen sind.
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Implanon.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### 4.4.1 Warnhinweise

Bei Vorliegen eines im Folgenden erwähnten Zustandes/Risikofaktors sollte eine individuelle Abwägung der Vorteile einer Gestagenbehandlung gegenüber den möglichen Risiken vorgenommen und mit der Anwenderin besprochen werden, bevor sie sich für die Anwendung von Implanon entscheidet. Bei einer Verschlechterung, Verschlimmerung oder einem erstmaligen Auftreten eines der beschriebenen Zustandsbilder soll sich die Anwenderin mit ihrem Arzt in Verbindung setzen. Der Arzt sollte dann entscheiden, ob die Anwendung von Implanon abgebrochen werden sollte.

- Das Brustkrebsrisiko steigt allgemein mit zunehmendem Alter. Während der Einnahme von oralen Kontrazeptiva ist das Risiko der Diagnosestellung eines Mammakarzinoms geringfügig erhöht. Dieses erhöhte Risiko verringert sich innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen oraler Kontrazeptiva kontinuierlich und ist unabhängig von der Dauer der Anwendung, jedoch abhängig vom Alter der Frau wäh-

rend der Einnahme des oralen Kontrazeptivums. Die erwartete Zahl diagnostizierter Fälle pro 10 000 Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden (bis zu 10 Jahren nach dem Absetzen), im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen im gleichen Zeitraum wurde für die jeweiligen Altersgruppen folgendermaßen errechnet: 4,5/4 (16–19 Jahre), 17,5/16 (20–24 Jahre), 48,7/44 (25–29 Jahre), 110/100 (30–34 Jahre), 180/160 (35–39 Jahre) und 260/230 (40–44 Jahre). Möglicherweise liegt das Risiko bei Verwendung eines reinen Gestagenkontrazeptivums in einer ähnlichen Größenordnung wie bei kombinierten oralen Kontrazeptiva. Jedoch ist für diese Methoden der Beweis weniger schlüssig. Verglichen mit dem generellen Risiko, im Laufe des Lebens an Brustkrebs zu erkranken, ist die Risikoerhöhung durch die Anwendung oraler Kontrazeptiva gering. Mammakarzinome bei Frauen, die ein orales Kontrazeptivum eingenommen haben, waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung tendenziell weniger weit fortgeschritten als bei Frauen, die nie ein orales Kontrazeptivum eingenommen haben. Die beobachtete Risikoerhöhung kann sowohl auf eine frühzeitigere Diagnosestellung als auch auf biologische Wirkungen von oralen Kontrazeptiva oder auf beide Faktoren gemeinsam zurückzuführen sein.

- Epidemiologische Studien lassen vermuten, dass die Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva mit einem vermehrten Auftreten von venösen Thromboembolien (VTE, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie) verbunden ist. Obwohl die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für die Verwendung von Etonogestrel (dem biologisch aktiven Metaboliten von Desogestrel) als Kontrazeptivum ohne Estrogenkomponente nicht bekannt ist, sollte Implanon bei Auftreten einer Thrombose entfernt werden. Die Entfernung von Implanon sollte ebenso bei längerfristiger Immobilisation aufgrund einer Operation oder Erkrankung in Erwägung gezogen werden. Frauen mit thromboembolischen Erkrankungen in der Anamnese sollten auf ein mögliches Wiederauftreten aufmerksam gemacht werden.
- Wenn sich während der Anwendung von Implanon eine anhaltende Hypertonie entwickelt oder ein signifikanter Anstieg des Blutdrucks durch Antihypertensiva nicht ausreichend zu behandeln ist, sollte Implanon entfernt werden.
- Bei akuten oder chronischen Störungen der Leberfunktion ist die Anwenderin zur Untersuchung und Beratung an einen Spezialisten zu verweisen.
- Die Anwendung von gestagenhaltigen Kontrazeptiva kann die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz beeinflussen. Diabetikerinnen sollten daher in den ersten Monaten der Implanon Anwendung sorgfältig überwacht werden.
- Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei erhöhter Chloasmaneigung soll während der Anwendung von

Implanon direkte Sonneneinstrahlung oder UV-Strahlung vermieden werden.

- Die kontrazeptive Wirkung von Implanon hängt von den Plasmaspiegeln des Etonogestrels ab, welche umgekehrt proportional zum Körpergewicht sind und mit der Zeit nach der Einlage abnehmen. Die klinische Erfahrung mit Implanon bei Frauen mit erhöhtem Körpergewicht im 3. Jahr der Anwendung ist begrenzt. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die kontrazeptive Wirkung bei diesen Frauen im 3. Jahr der Anwendung geringer ist als bei normalgewichtigen Frauen. Der Arzt kann daher bei Frauen mit einem erhöhten Körpergewicht eine frühere Entfernung des Implantats in Betracht ziehen.
- Das Implantat kann ausgestoßen werden, speziell dann, wenn es nicht entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 4.2.2 „Wie wird Implanon eingelegt“ eingelegt wurde oder als Folge einer lokalen Entzündung.
- In seltenen Fällen, meist in Zusammenhang mit einer zu tiefen Einlage (siehe auch Abschnitt 4.2.2 „Wie wird Implanon eingelegt“) und/oder externer Krafteinwirkung (z. B. Manipulation des Implantats oder bei Kontaktsportarten), kann sich das Implantat von der ursprünglichen Insertionsstelle verlagern. In diesen Fällen kann die Lokalisation des Implantats erschwert sein und die Entfernung kann eine längere Inzision erfordern (siehe auch Abschnitt 4.2.4 „Wie ist Implanon zu entfernen“). Wenn Implanon nicht gefunden werden kann, ist damit zu rechnen, dass die Kontrazeption und das Risiko von Gestagen-Nebenwirkungen länger als erwünscht bestehen bleiben können.
- Wie bei allen niedrigdosierten hormonellen Kontrazeptiva kommt es zu einer Follikelentwicklung und gelegentlich kann ein Follikel über die Größe, die er in einem normalen Zyklus erreichen würde, hinauswachsen. Im Allgemeinen verschwinden diese vergrößerten Follikel spontan wieder. Meist sind sie asymptomatisch; in einigen Fällen sind sie mit leichten Abdominalschmerzen verbunden. In seltenen Fällen ist eine chirurgische Intervention erforderlich.
- Bei traditionellen Gestagenmonopräparaten ist der Schutz vor ektopischen Schwangerschaften nicht so gut wie bei kombinierten oralen Kontrazeptiva, was mit dem gehäufteten Auftreten von Ovulationen während der Anwendung dieser Methoden in Verbindung gebracht wird. Obwohl Implanon die Ovulation hemmt, sollte bei Amenorrhoe oder Bauchschmerzen eine ektopische Schwangerschaft bei der Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden.
- Folgende Zustände wurden sowohl während der Schwangerschaft als auch während der Einnahme von Sexualhormonen beobachtet, ein Zusammenhang mit der Anwendung von Gestagenen konnte jedoch bislang nicht hergestellt werden: Gelbsucht und/oder Pruritus aufgrund einer Cholestase; Bildung von Gallensteinen; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches

Syndrom; Sydenham'sche Chorea; Herpes gestationis; otosklerosebedingter Hörverlust.

#### 4.4.2 Medizinische Untersuchung/ Beratung

Vor (Wieder-)Einlage von Implanon sollte eine komplette medizinische Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erhoben werden. Eine Schwangerschaft sollte ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine allgemeinmedizinische Untersuchung, unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und Warnhinweise (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und Abschnitt 4.4.1 „Warnhinweise“) vorgenommen werden. Es wird empfohlen, dass die Anwenderin 3 Monate nach Einlage von Implanon zu einer Nachuntersuchung erscheint. Bei dieser Untersuchung sollte der Blutdruck gemessen und die Patientin über mögliche Fragen, das Auftreten von Nebenwirkungen oder Beschwerden befragt werden. Die Häufigkeit und Art der Folgeuntersuchungen sollten für jede Anwenderin individuell und der medizinischen Beurteilung entsprechend festgelegt werden.

Die Anwenderinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass Implanon keinen Schutz vor HIV (AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen bietet.

#### 4.4.3 Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Implanon kann bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 4.5.1 „Wechselwirkungen“).

#### 4.4.4 Veränderungen der vaginalen Blutungen

Während der Anwendung von Implanon ist es wahrscheinlich, dass bei den Anwenderinnen eine oft nicht vorhersehbare Änderung des Blutungsverhaltens auftritt. 1 von 5 Anwenderinnen berichtete über Amenorrhoe während wiederum 1 von 5 Frauen über vermehrte oder länger anhaltende Blutungen berichtete. Information, Beratung und die Benutzung eines Blutungskalenders kann die Akzeptanz des Blutungsverhaltens der Frauen erhöhen. Eine Beurteilung der vaginalen Blutungen sollte ad hoc erfolgen und kann eine Untersuchung zum Ausschluss gynäkologischer Erkrankungen oder einer Schwangerschaft umfassen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### 4.5.1 Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen hormonellen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen des Konzeptionsschutzes führen. Mit Implanon wurden keine spezifischen Studien bezüglich Wechselwirkungen durchgeführt. Folgende Interaktionen sind in der Literatur berichtet worden (hauptsächlich in Zusammenhang mit kombinierten oralen Kontrazeptiva, gelegentlich jedoch auch mit Kontrazeptiva, die nur Gestagen enthielten).

**Hepatobiliärer Metabolismus:** Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, insbesondere Cytochrom-P450-Enzyme,

die zu erhöhter Clearance von Sexualhormonen führen können (z. B. Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbammat, Ritonavir, Nelfinavir, Nevirapin, Griseofulvin und das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut).

Anwenderinnen, die mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend eine Barrieremethode zusätzlich zu Implanon nutzen. Die zusätzliche Verhütungsmethode sollte während der gesamten Dauer und 28 Tage nach Ende der Behandlung mit Arzneimitteln, die mikrosomale Enzyme induzieren, eingesetzt werden.

Bei einer Langzeitbehandlung mit leberenzyminduzierenden Arzneimitteln werden die Entfernung von Implanon und der weitere Einsatz von nicht hormonellen Verhütungsmethoden empfohlen.

Es besteht die Möglichkeit, dass hormonelle Kontrazeptiva den Metabolismus anderer Stoffe beeinflussen. Folglich können die Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder ansteigen (z. B. Cyclosporin) oder abfallen (z. B. Lamotrigin).

Anmerkung: Die Beschreibungen eventueller Begleitmedikationen sollten zu Rate gezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen zu ermitteln.

#### 4.5.2 Labortests

Daten von kombinierten oralen Kontrazeptiva haben gezeigt, dass kontrazeptive Steroide die Ergebnisse bestimmter Labortests, einschließlich biochemischer Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, Serumspiegel von (Träger-) Proteinen (z. B. Kortikosteroidbindendes Globulin und Lipid-/Lipoproteinfraktionen), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Blutgerinnung und Fibrinolyse beeinflussen können. Die Werte bleiben jedoch im Regelfall im Normbereich. In welchem Ausmaß dies auch auf Gestagenmonopräparate zutrifft, ist nicht bekannt.

### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Implanon ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt. Tritt während der Anwendung von Implanon eine Schwangerschaft ein, so sollte das Implantat entfernt werden. Tierversuche haben gezeigt, dass sehr hohe Dosen gestagenartiger Substanzen zu einer Maskulinisierung weiblicher Föten führen können. Umfangreiche epidemiologische Studien haben weder ein erhöhtes Risiko von Geburtsschäden bei Kindern gezeigt, deren Mütter vor der Schwangerschaft orale Kontrazeptiva benutzt haben, noch teratogene Effekte, wenn orale Kontrazeptiva während der Schwangerschaft irrtümlich angewendet wurden. Obwohl dies wahrscheinlich für alle oralen Kontrazeptiva zutrifft, ist nicht klar, ob dies auch für Implanon gilt. Arzneimittelsicherheitsdaten zu verschiedenen desogestrelhaltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (Etonogestrel ist ein Metabolit von Desogestrel) weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.

Implanon beeinflusst weder die Produktion noch die Qualität (Protein-, Laktose- oder Fettgehalt) der Muttermilch. Kleine Mengen Etonogestrel gehen jedoch in die Muttermilch über. Ausgehend von einer täglichen Milchmenge von 150 ml je Kilogramm Kör-

pergewicht ist die durchschnittlich vom Kind aufgenommene Etonogestrel-dosis ungefähr 27 Nanogramm pro Kilogramm Körpergewicht und Tag, kalkuliert nach der Freisetzung im ersten Anwendungsmonat. Dies entspricht ungefähr 2,2 % der täglichen gewichtsbezogenen Dosis der Mutter und etwa 0,2 % der täglichen absoluten Dosis der Mutter. Danach vermindert sich die Etonogestrelkonzentration innerhalb der Stillperiode.

Limitierte Langzeitdaten liegen für 38 Kinder vor, deren Mütter 4 bis 8 Wochen nach der Geburt mit der Anwendung von Implanon begonnen haben. Sie wurden für eine durchschnittliche Dauer von 14 Monaten gestillt und bis zu einem Alter von 36 Monaten nachuntersucht. Die Auswertung von Wachstum, physischer und psychomotorischer Entwicklung zeigte keinerlei Unterschiede im Vergleich zu gestillten Kindern, deren Mütter ein IUP (n = 33) benutzten. Dennoch sollten Wachstum und Entwicklung des Kindes sorgfältig verfolgt werden. Basierend auf den verfügbaren Daten kann Implanon in der Stillzeit angewandt werden.

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auf Basis des pharmakodynamischen Profils ist anzunehmen, dass Implanon keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

### 4.8 Nebenwirkungen

Während der Anwendung von Implanon ist es wahrscheinlich, dass bei den Anwenderinnen eine oft nicht vorhersehbare Änderung des Blutungsverhaltens auftritt. Dies kann eine Änderung der Häufigkeit (ausbleibend, weniger, vermehrt oder ständig), der Stärke (schwächer oder stärker) oder der Dauer der Blutungen umfassen. 1 von 5 Frauen berichtete über Amenorrhoe, während wiederum 1 von 5 Frauen über häufigere und/oder länger andauernde Blutungen berichtete. Gelegentlich wurde von sehr starken Blutungen berichtet. In klinischen Studien war die Änderung des Blutungsverhaltens der häufigste Grund (ca. 11 %) dafür, dass die Anwendung von Implanon abgebrochen wurde. Bei den meisten Frauen lassen die Erfahrungswerte aus den ersten drei Monaten der Anwendung auf das künftige Blutungsverhalten schließen.

Möglicherweise in Zusammenhang mit der Anwendung von Implanon stehende Nebenwirkungen, die während klinischer Studien berichtet wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle auf Seite 6 aufgelistet.

In seltenen Fällen wurde während der Anwendung von Implanon ein signifikanter Anstieg des Blutdrucks beobachtet. Urtikaria und (eine Verschlimmerung von) Angioödem und/oder eine Verschlimmerung von hereditären Angioödem können auftreten. Die Einlage oder die Entfernung von Implanon kann Hämatome, leichte lokale Irritationen, Schmerzen oder Jucken verursachen. An der Insertionsstelle kann Fibrose auftreten, es kann sich eine Narbe bilden oder ein Abszess entwickeln. Parästhesien oder parästhesieähnliche Ereignisse kön-

Organsystem	Nebenwirkungen benannt nach dem MedDRA Terminus <sup>1</sup>		
	Sehr häufig > 1/10	Häufig < 1/10, ≥ 1/100	Gelegentlich < 1/100, ≥ 1/1000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der Vagina		Pharyngitis, Rhinitis, Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitzunahme	
Psychiatrische Erkrankungen		emotionale Labilität, depressive Zustände, Nervosität, verminderte Libido	Angstzustände, Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Migräne, Somnolenz
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		abdominale Schmerzen, Nausea, Flatulenz	Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Alopezie	Hypertrichose, Hautausschlag, Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rückenschmerzen, Arthralgien, Myalgien, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege			Dysurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustspannen, Brustschmerzen, Zyklusstörungen	Dysmenorrhoe, Ovarialzyste	Fluor genitalis, vulvovaginale Beschwerden, Galactorrhoe, Vergrößerung der Brust, genitaler Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen an der Einlagestelle, Reaktionen an der Einlagestelle, Müdigkeit, grippeähnliche Erkrankung, Schmerzen	Fieber, Ödeme
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme	

<sup>1</sup> In der Tabelle ist der passendste MedDRA Terminus (Version 10.1) zur Beschreibung einer bestimmten unerwünschten Arzneimittelwirkung aufgeführt. Synonyme oder ähnliche Erkrankungsbilder sind nicht aufgeführt, sollten jedoch ebenfalls in Betracht gezogen werden.

nen auftreten und es ist eventuell möglich, dass das Implantat ausgestoßen wird oder sich verlagert (siehe auch Abschnitt 4.4.1 „Warnhinweise“). Zur Entfernung von Implanon könnte ein operativer Eingriff notwendig sein.

In seltenen Fällen wurden ektopische Schwangerschaften berichtet (siehe Abschnitt 4.4.1).

Unter der Anwendung (kombinierter oraler Kontrazeptiva wurde eine Anzahl (schwerer) Nebenwirkungen berichtet. Darunter sind venöse thromboembolische Erkrankungen, arterielle thromboembolische Erkrankungen, hormonabhängige Tumoren (z. B. Lebertumoren, Brustkrebs) und Chloasma. Einige dieser Nebenwirkungen sind im Abschnitt 4.4 näher beschrieben.

#### 4.9 Überdosierung

Das vorhandene Implantat ist vor Einlage eines neuen stets zu entfernen. Es sind keine Daten hinsichtlich Überdosierung mit Etonogestrel verfügbar. Generell ist über schwerwiegende unerwünschte Wirkungen im Falle einer Überdosis von Kontrazeptiva noch nicht berichtet worden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene, ATC-Code: G03AC08

Implanon ist ein biologisch nicht abbaubares Implantat zur subkutanen Applikation, das Etonogestrel enthält. Etonogestrel ist der biologisch aktive Metabolit von Desogestrel, einem in oralen Kontrazeptiva häufig eingesetzten Gestagen. Es ist strukturell vom 19-Nortestosteron abgeleitet und weist eine hohe Bindungsaffinität zu den Gestagenrezeptoren der Zielorgane auf. Die kontrazeptive Wirkung von Implanon beruht primär auf einer Hemmung der Ovulation. Ovulationen wurden in den ersten zwei Jahren der Anwendung nie, im dritten Jahr nur selten beobachtet. Neben der Hemmung der Ovulation bewirkt Implanon auch eine Veränderung des Zervikalschleimes, wodurch die Passage der Spermien verhindert wird. Klinische Studien wurden mit Frauen zwischen 18 und 40 Jahren durchgeführt. Obwohl kein direkter Vergleich angestellt wurde, scheint die kontrazeptive Wirksamkeit mindestens mit der oraler Kontrazeptiva vergleichbar zu sein. Dieser hohe Schutz vor Schwangerschaft wird vor allem deshalb erreicht, weil, im Gegensatz zu oralen Kontrazeptiva, die kontrazeptive Wirkung von Implanon nicht von einer regelmäßigen Tabletteneinnahme abhängig ist. Die kontrazeptive Wirkung von Implanon ist reversibel, was sich durch eine rasche Normalisierung des Menstruationszyklus nach der Entfernung des Implantats zeigt. Obwohl die Ovulation durch Implanon gehemmt wird, wird die ovarielle Aktivität nicht vollständig unterdrückt. Die mittleren Estradiolkonzentrationen bleiben oberhalb der Werte der frühen

Follikelphase. In einer Zweijahresstudie an 44 Implanon Anwenderinnen wurde die Knochenchendichte mit einer Kontrollgruppe von 29 IUP-Anwenderinnen verglichen und keine unerwünschten Einflüsse auf die Knochenmasse beobachtet. Während der Anwendung von Implanon sind keine klinisch relevanten Wirkungen auf den Lipidmetabolismus beobachtet worden. Die Anwendung von gestagenhaltigen Kontrazeptiva kann einen Einfluss auf die Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben. In klinischen Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass bei Implanon Anwenderinnen die Menstruationsblutungen oft weniger schmerzhaft (Dysmenorrhoe) waren.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Resorption

Nach der Einlage von Implanon wird Etonogestrel rasch in den Blutkreislauf resorbiert. Ovulationshemmende Plasmakonzentrationen werden innerhalb eines Tages erreicht. Die maximalen Plasmaspiegel (zwischen 472 und 1270 pg/ml) werden innerhalb von 1 bis 13 Tagen erreicht. Die Wirkstofffreisetzung des Implantats sinkt mit der Zeit. Aus diesem Grund nehmen die Plasmakonzentrationen während der ersten Monate schnell ab. Am Ende des ersten Jahres wird eine durchschnittliche Konzentration von ca. 200 pg/ml (150–261 pg/ml) gemessen, die bis Ende des dritten Jahres langsam auf 156 pg/ml (111–202 pg/ml) absinkt. Die beobachteten Schwankungen der Serumkonzentrationen können teilweise auf unter-

schiedliches Körpergewicht zurückgeführt werden.

#### Verteilung

Etonogestrel wird zu 95,5–99 % an Plasmaproteine, vorwiegend an Albumin und in geringerem Maße auch an sexualhormonbindendes Globulin, gebunden. Das zentrale bzw. gesamte Verteilungsvolumen beträgt 27 l bzw. 220 l und verändert sich während der gesamten Anwendungsdauer von Implanon kaum.

#### Metabolismus

Etonogestrel unterliegt der Hydroxylierung und Reduktion. Die Metaboliten werden zu Sulfaten und Glukuroniden konjugiert. Tierstudien haben gezeigt, dass der enterohepatische Kreislauf zur gestagenen Aktivität von Etonogestrel wahrscheinlich nicht beiträgt.

#### Elimination

Nach intravenöser Anwendung von Etonogestrel beträgt die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit ca. 25 Stunden und die Serumclearance liegt bei ca. 7,5 l/Stunde. Beide Werte bleiben während der Anwendung von Implanon konstant. Die Ausscheidung von Etonogestrel und dessen Metaboliten, in Form von freien Steroiden oder als Konjugate, erfolgt über den Urin und die Fäzes (Verhältnis 1,5 : 1). Nach oraler Verabreichung von Desogestrel an stillende Frauen wird der aktive Metabolit Etonogestrel in einem Verhältnis der Milch-/Serumkonzentration von 0,37–0,55 in die Muttermilch ausgeschieden. Bei stillenden Frauen, die Implanon anwenden, beträgt der mittlere Übergang von Etonogestrel auf den Säugling annähernd 2,2 % der täglichen mütterlichen Dosis (Werte normalisiert pro kg Körpergewicht). Die Konzentration zeigt eine graduelle, statistisch signifikante Abnahme über die Zeit der Anwendung.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Studien wurden, unabhängig von der Art der Anwendung, keine Effekte beobachtet außer jenen, die durch die hormonellen Eigenschaften von Etonogestrel erklärt werden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Implantat  
Innen: Poly(ethylen-co-vinylacetat) 28 % Vinylacetat.  
Außen: Poly(ethylen-co-vinylacetat) 14 % Vinylacetat.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

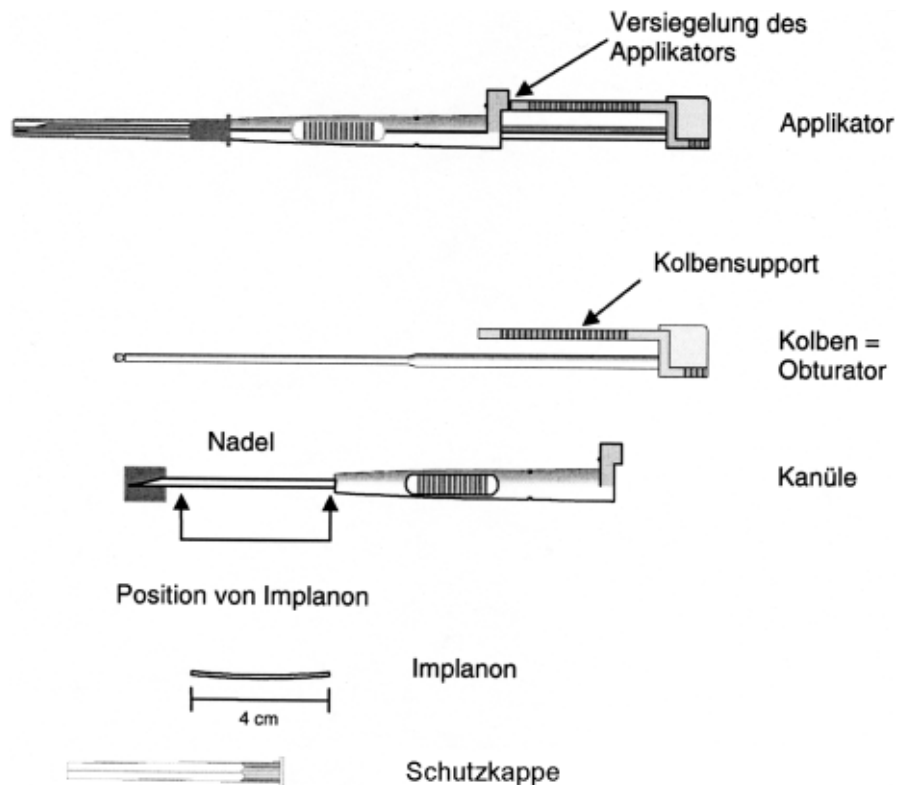
5 Jahre

Implanon darf nach Ablauf des auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatums nicht mehr eingelegt werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um Beschädigungen zu vermeiden.

## Darstellung des Applikators



### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Packung enthält 1 Implantat (4 cm Länge und 2 mm Durchmesser) in der Kanüle eines sterilen Einwegapplikators. Der Applikator besteht aus einem Acrylnitril-butadien-styrol-Körper mit einer rostfreien Stahlnadel und einer Schutzkappe aus Polypropylen. Der Applikator, der das Implantat enthält, ist in eine Blisterpackung aus transparentem Polyethylenterephthalatglycol, verschlossen mit beschichtetem Papier, eingesiegelt.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“. Der Applikator ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Essex Pharma GmbH  
Thomas-Dehler-Straße 27  
81737 München  
Telefon: 089 62731-0  
Telefax: 089 62731-499  
www.essex.de

Mitvertrieb:  
Essex Pharma Vertriebs GmbH  
81737 München  
Essex Pharma Arzneimittel GmbH  
81737 München  
Essex Pharma Distributions GmbH  
81737 München  
Organon GmbH  
81737 München

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

44868.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
15. Februar 1999

Datum der Erteilung der Verlängerung der Zulassung:  
28. August 2008

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2008

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin