



MSD Danmark ApS
Havneholmen 25
DK-1561 København V
T (+45) 44 82 40 00
CVR-nr. 29 88 37 18
msd.dk

2. september 2016

Risiko for migration af etonogestrel-implantater Implanon NXT/Nexplanon samt opdaterede anbefalinger for indsættelse, lokalisering og fjernelse

Kære sundhedsperson

Dette brev henvender sig til sundhedspersoner, som er involveret i indsættelse og/eller fjernelse af det røntgenfaste etonogestrel-implantat Implanon NXT/Nexplanon, der er et stavformet hormonelt præventionsmiddel til subdermal indsættelse i armen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen, MSD Danmark ApS, vil i samarbejde med Lægemiddelstyrelsen gerne informere om følgende:

Resumé

- Der har i sjældne tilfælde været indberetninger om, at etonogestrel-implantater (ikke-røntgenfaste og røntgenfaste) er fundet i blodkar (inklusive lungearterien) og thoraxvæggen, hvilket muligvis kan være relateret til dyb indsættelse eller intravaskulær indsættelse.
- Det anbefales på det kraftigste, at implantatet kun indsættes og fjernes af sundhedspersoner, der har gennemført træning i anvendelse af applikatoren og teknikker for indsættelse og fjernelse af implantatet.
- Hvis implantatet på noget tidspunkt ikke kan palperes, anbefales det, at implantatet lokaliseres og efterfølgende fjernes, når det er lægeligt forsvarligt.
- Hvis implantatet ikke kan palperes eller lokaliseres i armen ved hjælp af billeddiagnostik, kan det være nødvendigt at anvende billeddiagnostiske procedurer til at undersøge thorax.
Kirurgiske eller endovaskulære indgreb kan være nødvendige for at fjerne et implantat, der er fundet i thorax.

Produktresuméet og indlægssedlen for Implanon NXT/Nexplanon er blevet opdateret med ovenstående. Derudover er instruktionerne for korrekt indsættelse af implantatet blevet præciseret, herunder en ændring af figuren, der viser indsættelseskanten, samt instruktioner om at undgå at ramme sulcus (furen) mellem biceps- og triceps-musklerne, hvor de store blodårer og nerver ligger i det neurovaskulære bundt dybere nede i det subkutane væv.

Yderligere oplysninger om sikkerhedsmæssige forhold og anbefalinger

Implanon NXT/Nexplanon (røntgenfast implantat) er et stavformet hormonelt præventionsmiddel til subdermal indsættelse indeholdende etonogestrel. Effekt og sikkerhed er klarlagt hos kvinder mellem 18 og 40 år.

Ikke-røntgenfast implantater markedsføres ikke længere af MSD Danmark ApS efter at Implanon NXT/Nexplanon blev lanceret i 2010.

I en kumulativ søgning i virksomhedens globale sikkerhedsdatabase (fra lanceringen på markedet, i perioden 28. august 1998 til 1. april 2015) blev der identificeret indberetninger af tilfælde, hvor både røntgenfaste og ikke-røntgenfaste implantater blev fundet i blodkar, lungerne eller thoraxvæggen. Pr. million solgte implantater blev der indberettet 0,6 tilfælde, hvor etonogestrel-implantatet var migreret til blodkar (inklusive lungearterien og lungerne). Hvad angår røntgenfaste etonogestrel-implantater (som giver mulighed for at anvende yderligere metoder til detektering af implantater) blev der indberettet cirka 1,3 tilfælde pr. million solgte implantater.

Som følge af en gennemgang af ovennævnte indberetninger er produktinformationen for etonogestrel-implantater blevet opdateret i EUs medlemslande i overensstemmelse med anbefalingerne under Resumé ovenfor. Formålet med disse opdateringer er at minimere risikoen for intravaskulær migration af etonogestrel-implantatet og informere sundhedspersoner samt patienter om håndtering i tilfælde af intravaskulær migration.

Det anbefales på det kraftigste, at etonogestrel-implantatet kun indsættes og fjernes af sundhedspersoner, der har gennemført træning i anvendelse af applikatoren og teknikker for indsættelse og fjernelse af implantatet. Det anbefales, at der om nødvendigt anmodes om supervision før indsættelse eller fjernelse af implantatet.

Et nyt klinisk træningsprogram er under udvikling, og uddannelsesmateriale er blevet opdateret i overensstemmelse med den opdaterede produktinformation. Desuden vil der blive oprettet et videncenter hvor der vil blive samarbejdet med sundhedspersoner, der arbejder med indsættelse af etonogestrel-implantater, og som allerede har erfaring med at lokalisere dem. Disse sundhedspersoner vil kunne konsulteres i tilfælde af problemer med at fjerne etonogestrel-implantater.

Indberetning af bivirkninger

Læger og andre sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger ved anvendelsen af etonogestrel-implantater til Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S, Websted: www.meldenbivirkning.dk, e-mail: dkma@dkma.dk.

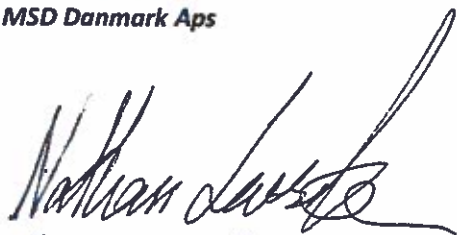
Kontaktoplysninger

Hvis du har spørgsmål eller har behov for yderligere information vedrørende anvendelse af etonogestrel-implantatet, Implanon NXT/Nexplanon, kan du kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen, MSD Danmark ApS, e-mail: medinfodanmark@clinicaltesting.se, tlf. +45 4482 4000.

Bilag

Relevante punkter i produktinformationen, som er blevet ændret (vist med track changes).

Med venlig hilsen
MSD Danmark ApS



Nathan Lassota, MD, PhD
Medicinsk Direktør, MSD

PRODUKTRESUMÉ

for

Implanon NXT, implantat til subkutan anvendelse

0. **D.SP.NR.**
20142

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**
Implanon NXT

2. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**
Implanon NXT er et røntgenfast, ikke-bionedbrydeligt og fleksibelt implantat, som indeholder gestagen (som eneste aktive stof). Implantatet er indsat i en steril, engangsapplikator.

Hvert røntgenfast implantat indeholder 68 mg etonogestrel; frigivelsesraten er ca. 60-70 µg/dag i uge 5-6 og falder til ca. 35-45 µg/dag ved slutningen af det første år, derefter til ca. 30-40 µg/dag ved slutningen af det andet år og til ca. 25-30 µg/dag ved slutningen af det tredje år. Applikatoren er designet til at håndteres med en hånd og til at hjælpe med at fremme en korrekt subkutan anbringelse af implantatet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. **LÆGEMIDDELFORM**
Implantat til subkutan anvendelse.

Røntgenfast, ikke-bionedbrydelig, hvid til råhvid, blød, fleksibel stav med en længde på 4 cm og en diameter på 2 mm.

4. **KLINISKE OPLYSNINGER**

4.1 **Terapeutiske indikationer**
Svangerskabsforebyggelse.
Sikkerhed og virkning er fastslået for kvinder mellem 18 og 40 år.

4.2 **Dosering og indgivelsesmåde**
Dosering
1 implantat, som kan være indsat i 3 år.

Pædiatrisk population

Implanon NXTs sikkerhed og virkning hos unge under 18 år er ikke klarlagt.

Administration

Graviditet skal udelukkes inden indsættelse af Implanon NXT

~~Læger~~Det anbefales kraftigt, at Implanon NXT kun indsættes og fjernes af sundhedspersonale, der har gennemført træning for anvendelse ~~af~~ afdelte i en træningssession for at blive bekendt med brugen af Implanon NXT applikatoren samt teknikker for indsættelse og fjernelse af Implanon NXT implantatet, og at der, Hvis det skønnes nødvendigt, bør lægen anmodes om supervision før indsættelse og fjernelse af implantatet.

Kontakt den lokale repræsentant for yderligere information og mere detaljerede instruktioner angående indsættelse og fjernelse af implantatet.

Forud for indsættelse af Implanon NXT anbefales det omhyggeligt at læse og følge instruktionerne for indsættelse og fjernelse af implantatet, som beskrevet i pkt. 4.2 "Sådan indsættes Implanon NXT" og "Sådan fjernes Implanon NXT".

Sådan anvendes Implanon NXT

Implanon NXT er et langtidsvirkende hormonelt præventionsmiddel. Et enkelt implantat indsættes subkutant og kan blive liggende i 3 år. Implantatet skal fjernes senest 3 år efter datoen for indsættelsen. Brugeren skal informeres om, at hun når som helst kan forlange at få fjernet implantatet. Det sundhedsfaglige personale bør overveje, at udskifte implantatet tidligere i overvægtige kvinder (se pkt. 4.4). Efter fjernelse af implantatet, vil en samtidig indsættelse af et nyt implantat resultere i en fortsat præventiv beskyttelse. Hvis kvinden ikke ønsker, at fortsætte med at bruge Implanon NXT, men fortsat ønsker beskyttelse mod graviditet, skal en ny metode anbefales.

Grundlaget for succesfuld brug og efterfølgende fjernelse af Implanon NXT implantatet, er en korrekt og omhyggelig udført subkutan indsættelse af implantatet i overensstemmelse med instruktionerne.

- Et implantat, der indsættes dybere end subkutant (dyb indføring) kan måske ikke palperes, og lokalisering og/eller fjernelse kan være vanskelig (se pkt. 4.2 Sådan fjernes Implanon NXT og pkt. 4.4).
- Hvis implantatet ikke indsættes i overensstemmelse med instruktionerne ~~(se pkt. 4.2 Hvornår indsættes Implanon NXT og Sådan indsættes Implanon NXT)~~ og ikke på den korrekte dag, vil det kunne resultere i en utilsigtet graviditet (se pkt. 4.2 Hvornår indsættes Implanon NXT og Sådan indsættes Implanon NXT).

Implanon NXT implantatet skal indsættes subkutant LIGE UNDER HUDEN ~~lige under huden~~ på indersiden af overarmen, ~~for at undgå at ramme~~ UNDGÅ AT RAMME sulcus (furen) mellem biceps- og triceps-musklerne, hvor de store blodårer og nerver ligger der i det neurovaskulære bundt dybere nede i det subkutane væv ~~bindevævet, mellem biceps og triceps-musklerne.~~

Umiddelbart efter indsættelsen skal det ved palpering verificeres, at implantatet ligger der. I tilfælde af at implantatet ikke kan palperes, eller hvis tilstedeværelsen af implantatet er tvivlsom, ~~skal andre metoder tages i brug for at fastslå dets tilstedeværelse (se pkt. 4.2 Sådan indsættes Implanon NXT, underafsnit "Hvis du ikke kan føle implantatet").~~ Indtil

~~tilstedeværelsen af implantatet er blevet verificeret, skal kvinden rådes til at anvende en barrieremetode som svangerskabsforebyggelse.~~

Pakken med Implanon NXT indeholder et Brugerkort, som er tilsigtet kvinden, hvor implantatets batchnummer er angivet. Lægen opfordres til, at angive følgende oplysninger på Brugerkortet: Datoen for indsættelse, hvilken arm implantatet er indsat i, og hvilken dag det bør fjernes. Pakken indeholder også selvklæbende etiketter, hvorpå batchnummeret er angivet, til brug i lægens patientjournaler.

Hvornår indsættes Implanon NXT

VIGTIGT: Udeluk graviditet, før implantatet indsættes.

Tidspunktet for indsættelsen af Implanon NXT afhænger af kvindens seneste svangerskabsforebyggende historie, som følger:

Ingen forudgående anvendelse af hormonelle præventionsmidler i den sidste måned

Implantatet skal indsættes mellem Dag 1 (første menstruationsdag) og Dag 5 af menstruationscyklussen, også selvom kvinden stadig bløder.

Hvis det indsættes som anvist, er yderligere kontraception ikke nødvendig. Hvis der afviges fra det anbefalede tidspunkt for indsættelse, bør kvinden rådes til at bruge en barrieremetode indtil 7 dage efter indsættelse. Hvis kvinden allerede har haft samleje, bør graviditet udelukkes.

Skift af hormonal præventionsmetode til Implanon NXT

Ved skift fra en hormonal præventionsmetode af kombinationstypen (p-pille, p-ring eller p-plaster).

Implantatet skal helst indsættes dagen efter den sidste aktive tablet er taget (den sidste tablet, som indeholder de aktive indholdsstoffer) af det tidligere anvendte kombinerede orale præventionsmiddel eller på dagen, hvor p-ringen eller p-plastret fjernes. Implantatet skal senest indsættes dagen efter det tidligere kombinerede hormonelle præventionsmidlets sædvanlige tabletfrie, p-ring-frie, p-plaster-frie eller placebotablet interval, dvs. når næste indtagelse/indførelse/påsætning skulle foretages. De nævnte præventionsmetoder (p-ring, p-plaster) er ikke nødvendigvis markedsført i alle lande.

Hvis det indsættes som anvist, er yderligere kontraception ikke nødvendig. Hvis der afviges fra det anbefalede tidspunkt for indsættelse, bør kvinden rådes til at bruge en barrieremetode indtil 7 dage efter indsættelse. Hvis kvinden allerede har haft samleje, bør graviditet udelukkes.

Skift fra præventionsmetode med gestagen, som eneste aktive stof (fx mini-piller, p-sprøjte, andet implantat, intrauterint indlæg (IUD))

Da der er adskillige typer af præventionsmetoder med gestagen, som eneste aktive stof, skal indsættelsen af implantatet udføres, som følger:

- P-sprøjte: Indsæt implantatet på dagen, hvor den næste injektion skulle finde sted.
- Mini-piller (gestagen, som eneste aktive stof): En kvinde kan skifte fra mini-pillen til Implanon NXT på hvilken som helst dag på måneden. Implantatet skal indsættes inden for 24 timer efter den sidste tablet er taget.
- Implantat/intrauterint indlæg (IUD): Indsæt implantatet på samme dag, som det tidligere implantat eller IUD fjernes.

Hvis det indsættes som anvist, er yderligere kontraception ikke nødvendig. Hvis der afviges fra det anbefalede tidspunkt for indsættelse, bør kvinden rådes til at bruge en barrieremetode indtil 7 dage efter indsættelse. Hvis kvinden allerede har haft samleje, bør graviditet udelukkes.

Efter provokeret eller spontan abort

- 1. trimester: Implantatet skal indsættes indenfor fem dage efter en provokeret eller spontan abort i 1. trimester.
- 2. trimester: Indsæt implantatet mellem 21 til 28 dage efter provokeret eller spontan abort i 2. trimester.

Hvis det indsættes som anvist, er yderligere kontraception ikke nødvendig. Hvis der afviges fra det anbefalede tidspunkt for indsættelse, bør kvinden rådes til at bruge en barrieremetode indtil 7 dage efter indsættelse. Hvis kvinden allerede har haft samleje, bør graviditet udelukkes.

Postpartum

- Ingen amning: Implantatet skal indsættes 21 til 28 dage postpartum. Hvis det indsættes som anvist, er det ikke nødvendigt at bruge yderligere kontraception. Hvis implantatet indsættes mere end 28 dage postpartum, bør kvinden rådes til at bruge en barrieremetode indtil 7 dage efter indsættelse. Hvis kvinden allerede har haft samleje, bør graviditet udelukkes.
- Amning: implantatet skal indsættes efter den fjerde uge postpartum (se pkt. 4.6). Kvinden bør rådes til at bruge en barrieremetode indtil 7 dage efter indsættelse. Hvis kvinden allerede har haft samleje, bør graviditet udelukkes.

Sådan indsættes Implanon NXT

Grundlaget for succesfuld brug og efterfølgende fjernelse af Implanon NXT, er en korrekt og omhyggelig udført subkutan indsættelse af implantatet i den ikke-dominerende arm i overensstemmelse med instruktionerne. Både lægen og kvinden skal være i stand til at føle implantatet under kvindens hud efter anbringelsen.

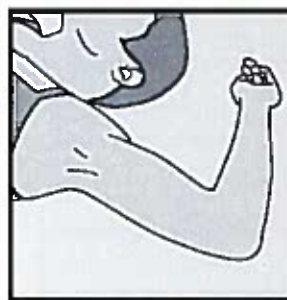
Implantatet skal indsættes subkutant, dvs. lige under huden. Et implantat, der indsættes dybere end subkutant (dyb indføring) kan muligvis ikke palperes, og lokalisering og/eller fjernelse kan være vanskelig (se pkt. 4.2 Sådan fjernes Implanon NXT og pkt. 4.4). Hvis implantatet indsættes for dybt, kan der opstå neural eller vaskulær ødelæggelse. For dybe eller ukorrekte indsættelser har været forbundet med paræstesi (pga. neurale skader) og migration af implantatet (pga. intramuskulær eller fascial indsættelse) og i sjældne tilfælde med intravaskulær indsættelse.

~~Derudover er implantatet, hvis det indsættes for dybt, muligvis ikke palpabelt, og det kan derfor blive svært at lokalisere og/eller fjerne.~~

Indsættelse af Implanon NXT skal foretages under aseptiske forhold og kun af en kvalificeret læge, som er bekendt med proceduren. Indsættelse af implantatet bør kun udføres med applikatoren indeholdende implantatet.

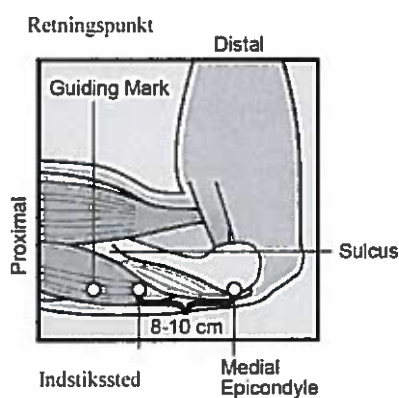
Under indsættelsen anbefales det, at lægen sidder i en position, således at indstiksstedet og kanylens bevægelse lige under huden tydeligt kan ses fra siden under hele indsættelsesproceduren.

- Lad kvinden ligge på ryggen på undersøgelseslejet med hendes ikke-dominerende arm bøjet i albuen og vendt ud af, således at hendes håndled er parallelt med hendes øre eller hendes hånd er placeret ved siden af hendes hoved (figur 1).

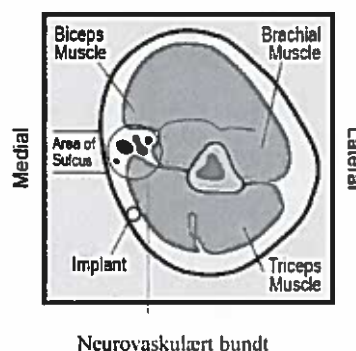


Figur 1

- Identificer indstiksstedet, som er på indersiden af den ikke-dominerende overarm omkring 8-10 cm over epicondylus medialis på humerus. UNDGÅ AT RAMME sulcus (furen) mellem biceps- og triceps-musklerne, hvor de store blodårer og nerver ligger der i det neurovaskulære bundt dybere nede i det subkutane væv (figur 2a og 2b). Implantatet skal indsættes subkutant lige under huden (se pkt. 4.4).
- ~~The implant should be inserted subdermally just under the skin (see section 4.4).~~



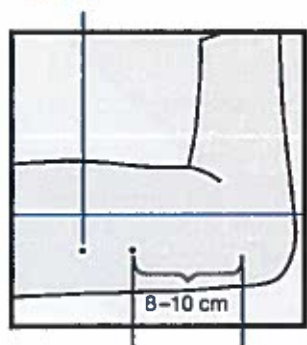
Figur 2a



Figur 2b

- Lav to markeringer med en steril tusch: først markeres stedet hvor implantatet skal indstikkes, og dernæst markeres et sted et par centimeter proksimalt til den første markering (figur 2a). Nummer to markering vil senere fungere som retningspunkt under indsættelsen.

Retningspunkt k



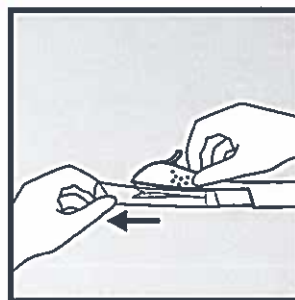
Epicondylus medialis

• Indstikssted

•

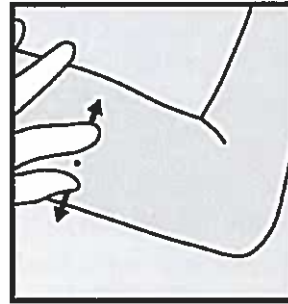
•

- Rengør indstiksstedet med et desinfektionsmiddel.
- Bedøv indstikssarealet (fx med bedøvelsesspray eller ved injektion af 2 ml 1% lidocain lige under huden langs den planlagte indsættelseskanal).
- Tag den sterile Implanon NXT engangsapplikator som indeholder implantatet ud af blisteren. Applikatoren må ikke anvendes, hvis der er tvivl om steriliteten.
- Hold på applikatoren lige over kanylen på det teksturerede overfladeareal. Fjern den gennemsigtige beskyttelseshætte fra kanylen ved at skyde den horisontalt i pilens retning væk fra nålen (figur 3). Hvis hættten ikke let kan tages af applikatoren, skal den ikke bruges. Du kan se det hvide implantat ved at kigge ind gennem kanylespidsen. **Rør ikke ved den lille udløserknap før kanylen er sat helt ind under huden, da den vil trække kanylen tilbage for tidligt og frigøre implantatet fra applikatoren.**



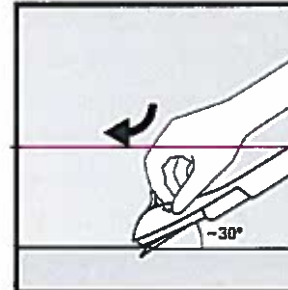
Figur 3

- Med den frie hånd, strækkes huden rundt om indstiksstedet med tommel- og pegefinger (figur 4).

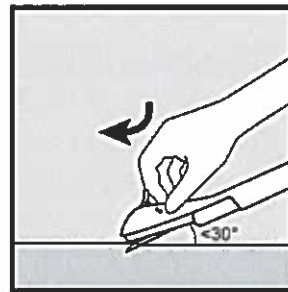


Figur 4

- Stik spidsen af kanylen ind under huden i en vinkel på ca. under 30° (figur 5).

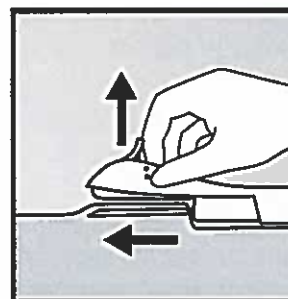


Figur 5



Figur 5

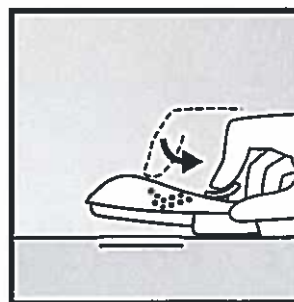
- Sænk applikatoren til den er i horisontal position. Samtidig med at huden løftes med spidsen af kanylen, skubbes kanylen forsigtigt ind i dens fulde længde. Der kan evt. føles lidt modstand, men brug ikke overdreven kraft (figur 6). Hvis kanylen ikke er indsat i dens fulde længde, vil implantatet ikke blive indsat korrekt.



Figur 6

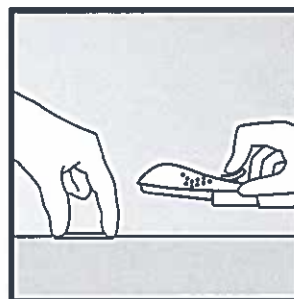
- Det er nemmest at se nålens bevægelse, og at den er indsat lige under huden, hvis du sidder ned og ser på applikatoren fra siden og IKKE oppefra. I denne position kan du klart se indstiksstedet og nålens bevægelse lige under huden.

- **-Hold applikatoren i samme position og kanylen indsat i dens fulde længde. Hvis der er behov for det, kan du bruge din frie hånd til at holde applikatoren i samme position under følgende fremgangsmåde. Frigør den lille udløserknop ved at trykke den forsigtigt ned. Træk skydeanordningen helt tilbage indtil den ikke kan komme længere (figur 7). Implantatet er nu i dets endelige subkutane position og kanylen er lukket inde i applikatoren. Applikatoren kan nu fjernes. Hvis applikatoren ikke holdes i samme position under denne fremgangsmåde, eller hvis den lille udløserknop ikke trækkes helt tilbage, vil implantatet ikke blive indsat korrekt.**



Figur 7

- **-Verificer altid ved palpering tilstedeværelsen af implantatet i kvindens arm lige efter indsættelsen. Ved at palpere begge ender af implantatet, bør du være i stand til at bekræfte tilstedeværelsen af den 4 cm lange stav (figur 8). Se punktet nedenfor "Hvis du ikke kan føle implantatet".**



Figur 8

- Sæt et lille plaster (sommerfugl) over indstiksstedet. Bed kvinden om at palpere implantatet.
- Påsæt en stram kompresbandage med steril gaze for at forhindre blå mærker. Kvinden kan fjerne kompresbandagen efter 24 timer og det lille plaster over indstiksstedet kan fjernes efter 3-5 dage.
- Udfyld Brugerkortet og udlever det til kvinden. Udfyld også den selvklæbende etiket og sæt den på kvindens patientjournal. Hvis der anvendes elektronisk patientjournal, skal informationen på den selvklæbende etiket registreres.
- Applikatoren er kun til engangsbrug og skal kasseres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald.

Hvis du ikke kan føle implantatet:

Hvis ~~du ikke kan føle~~ implantatet ikke kan palperes, eller du er i tvivl om dets tilstedeværelse, er implantatet måske ikke indsat, eller det kan være indsat for dybt:

- Kontrollér applikatoren. Kanylen skal være trukket helt tilbage og kun den lille spids af obturatoren skal være synlig.
- **-Benyt andre metoder til at bekræfte tilstedeværelsen. På grund af implantatets røntgenfaste beskaffenhed er følgende metoder ~~Anvendelige~~ til lokalisering ~~metoder~~ er: to-dimensionel røntgen og røntgen digitaliseret tomografi (CT scanning),⁵ ultralydsscanning (UL) med højfrekvent lineær stråletransducer (10 MHz eller**

større) eller magnetisk resonans billeddannelse (MRI) kan anvendes. Før anvendelsen af røntgen CT, UL eller MRI for at lokalisere implantatet, anbefales det at kontakte den lokale repræsentant for Implanon NXT for yderligere instrukser. I tilfælde af at disse billeddannelsesmetoder slår fejl, anbefales det at fastslå tilstedeværelsen af implantatet ved at måle etonogestrel-niveauet i en blodprøve fra personen. I sådanne tilfælde vil den lokale repræsentant stille den rette procedure til rådighed.

- Indtil tilstedeværelsen af implantatet er verificeret, skal en barriere-præventionsmetode benyttes.
- Når det ikke-palpable implantat er blevet lokaliseret, anbefales det at fjerne det, så snart det er lægeligt forsvarligt (se "Lokalisering og fjernelse af ikke-palpabelt implantat" nedenfor og i pkt. 4.4).

Sådan fjernes Implanon NXT

Før proceduren for fjernelse af implantatet påbegyndes, bør lægen kigge på Brugerkortet for at se, hvor Implanon NXT implantatet er placeret. Fastslå den præcise placering af implantatet ved palpering af armen. Se punktet "Lokalisering og fjernelse af ikke-palpabelt implantat" nedenfor, hvis implantatet ikke kan palperes.

Procedure for fjernelse af et palpabelt implantat

~~Et ikke-palpabelt implantat skal altid lokaliseres før fjernelsen. Hvis implantatet ikke er palpabelt, kan to-dimensionel røntgen bruges til at fastslå tilstedeværelsen. Velegnede metoder for lokalisering inkluderer; røntgen-computer tomografi (CT), ultralyd-scanning (UL) med højfrekvent lineær stråletransducer (10 MHz eller større) eller magnetisk resonans billeddannelse (MRI). Hvis disse billeddannelsesmetoder slår fejl og ikke kan lokalisere implantatet, kan en etonogestrel-bestemmelse bruges til at verificere tilstedeværelsen af implantatet. Kontakt da venligst din lokale repræsentant for yderligere vejledning.~~

~~Efter lokalisering af et ikke-palpabelt implantat, bør det overvejes at anvende ultralyd til hjælp ved fjernelsen.~~

~~Der er sommetider set migration af implantatet; sædvanligvis drejer det sig kun små bevægelser i forhold til den oprindelige position, med mindre implantatet er indsat for dybt (se også pkt. 4.4). Dette kan komplicere lokaliseringen af implantatet ved palpering, UL og /eller MRI, og fjernelse kan kræve et større indsnit i vævet og mere tid.~~

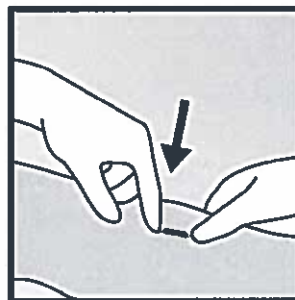
Fjernelse af implantatet skal udføres under aseptiske forhold af en læge, som er bekendt med fjernelsesteknikken.

Eksplorativ kirurgi uden kendskab til den præcise placering af implantatet frarådes på det kraftigste.

Fjernelse af for dybt indsatte implantater skal udføres med forsigtighed for at forebygge beskadigelse af dybere neurale eller vaskulære strukturer i armen, og skal udføres af en læge, som er bekendt med armens anatomi.

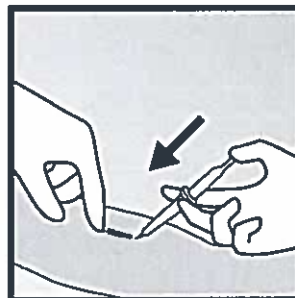
Hvis implantatet ikke kan fjernes, kontakt da venligst din lokale repræsentant for yderligere vejledning.

- Vask området hvor indsnittet skal laves og påfør desinfektionsmiddel. Lokaliser implantatet ved palpering og markér den distale ende (enden tættest på albuen), fx med en steril tusch (figur 9).



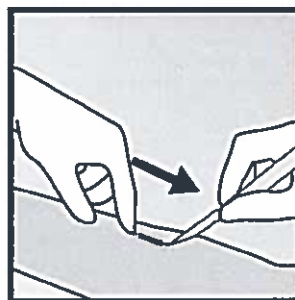
Figur 9

- Bedøv armen, fx med 0,5 til 1 ml 1 % lidocain, ved markeringen hvor indsnittet skal laves (figur 10). Vær sikker på at det lokalbedøvendemiddel injiceres under implantatet, for at holde det tæt ved hudoverfladen.



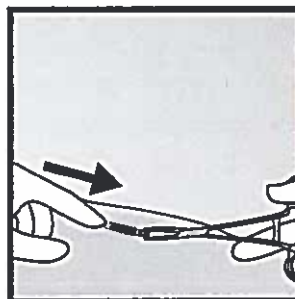
Figur 10

- Tryk den proksimale ende af implantatet ned (figur 11) for at stabilisere denne; en bule vil muligvis fremkomme og indikere den distale ende af implantatet. Lav et indsnit startende ved den distale ende af implantatet, på 2 mm i længderetningen af armen ned imod albuen.



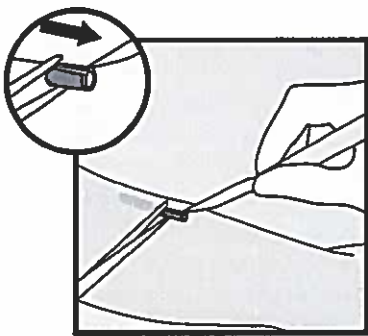
Figur 11

- Skub forsigtigt implantatet hen imod indsnittet indtil spidsen er synlig. Grib fat om implantatet med en pincet (helst en bøjet mosquito pincet) og fjern implantatet (figur 12).

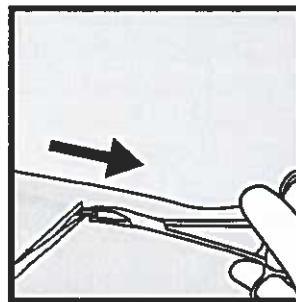


Figur 12

- Hvis implantatet er indkapslet, så lav et indsnit i dette bindevæv og fjern implantatet med pincetten (figur 13 og 14).

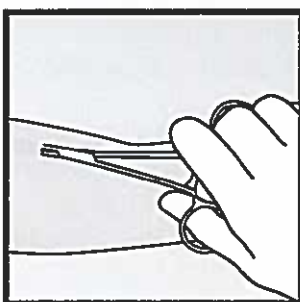


Figur 13

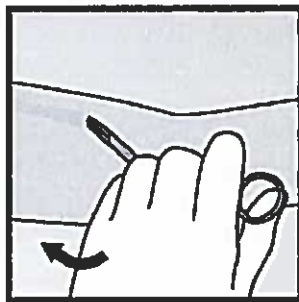


Figur 14

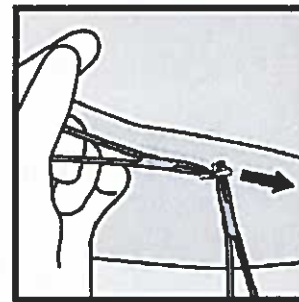
- Hvis spidsen af implantatet ikke bliver synlig i indsnittet stikkes en pincet forsigtigt ind i indsnittet (figur 15). Vend pincetten over i din anden hånd (figur 16). Disseker forsigtigt vævet omkring implantatet væk med en anden pincet og grib fat om implantatet (figur 17). Implantatet kan nu fjernes.



Figur 15



Figur 16



Figur 17

- Kontroller at hele staven, som er 4 cm lang, er blevet fjernet ved at måle længden. Der har været rapporter om, at implantatet er knækket, mens det var indsat i patientens arm. I nogle tilfælde er det blevet rapporteret, at det har været vanskeligt at fjerne det knækkede implantat. Hvis et implantat kun er delvist fjernet (mindre end 4 cm), skal det resterende stykke fjernes ved at følge instruktionerne i dette afsnit.
- Hvis kvinden ønsker at fortsætte med at bruge Implanon NXT kan et nyt implantat indsættes i det samme indsættelseskanaal direkte efter det gamle implantat er fjernet (se pkt. 4.2 Sådan udskiftes Implanon NXT).
- Efter fjernelsen af implantatet lukkes indsnittet med et plaster ~~(sommerfugl)~~.
- Påsæt en kompresbandage med steril gaze for at minimere dannelsen af blå mærker. Kvinden kan fjerne kompresbandagen efter 24 timer og det lille plaster efter 3-5 dage.

Lokalisering og fjernelse af ikke-palpabelt implantat

Der har været enkelte rapporter om migration af implantatet: dette involverer sædvanligvis en mindre bevægelse i forhold til den oprindelige position (se også pkt. 4.4) men kan medføre, at implantatet ikke er palpabelt på det sted, hvor det var placeret. Et implantat, som er indsat dybt eller er migreret, er måske ikke palpabelt, og derfor kan billeddiagnostiske procedurer, som beskrevet nedenfor, være nødvendige for lokalisering.

Et ikke-palpabelt implantat skal altid lokaliseres før fjernelse. På grund af implantatets røntgenfaste beskaffenhed er egnede metoder til lokalisering: to-dimensionel røntgen og røntgen computer tomografi (CT). Ultralyd-scanning (UL) med højfrekvent lineær stråletransducer (10 MHz eller større) eller magnetisk resonans billeddannelse (MRI) kan også anvendes. Når implantatet er blevet lokaliseret i armen, skal implantatet fjernes i henhold til instruktionerne i "Procedure for fjernelse af et palpabelt implantat", og anvendelse af ultralyd til hjælp ved fjernelsen bør overvejes.

Hvis implantatet ikke kan findes i armen efter omfattende forsøg på lokalisering, bør det overvejes at anvende billeddiagnostiske teknikker til undersøgelse af brystet, da der har været rapporter om yderst sjældne tilfælde af migration til lungevaskulaturen. Hvis implantatet lokaliseres i brystet, kan det være nødvendigt med kirurgiske eller endovaskulære indgreb for at fjerne dette; læger, der er bekendt med brystets anatomi, bør konsulteres.

Hvis disse billeddiagnostiske metoder ikke kan lokalisere implantatet, kan en etonogestrel-bestemmelse bruges til at verificere tilstedeværelsen af implantatet. Kontakt venligst den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen for yderligere vejledning.

Fjernelse af implantatet må kun foretages under aseptiske forhold af en læge, som er bekendt med teknikken. Hvis implantatet migrerer inde i armen, kan fjernelse kræve et mindre kirurgisk indgreb med et større indsnit eller et kirurgisk indgreb på en operationsstue. Fjernelse af dybt indsatte implantater skal udføres med forsigtighed for at forhindre beskadigelse af de dybere neurale eller vaskulære strukturer i armen og skal udføres af læger, der er bekendt med armens anatomi.

Eksplorativ kirurgi uden viden om implantatets eksakte placering frarådes stærkt.

Hvis implantatet ikke kan fjernes, kontakt venligst den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen for yderligere vejledning.

Sådan udskiftes Implanon NXT

En udskiftning kan foretages lige efter fjernelsen af det gamle implantat og indsættelsesproceduren er den samme som beskrevet i pkt. 4.2 Sådan indsættes Implanon NXT.

Det nye implantat kan indsættes i samme arm og gennem i samme indsættelseskanal, som det tidligere implantat blev fjernet fra. Hvis det samme indsnit bruges til at indsætte et nyt implantat skal indstiksstedet bedøves ved at injicere et bedøvelsesmiddel (fx 2 ml lidocain (1%)) lige under huden startende ved indsnittet fra fjernelsen og ned langs indsættelseskanalen. Følg derefter de næste trin i instruktionen vedrørende indsættelse.

4.3

Kontraindikationer

- Aktiv venøs tromboembolisk sygdom.
- Kendte eller formodede kønshormonafhængige maligniteter.
- Nuværende eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne)
- Nuværende eller tidligere svær leversygdom, hvor leverfunktionsværdierne ikke er normaliserede.
- Udiagnosticeret vaginalblødning.
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4

Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Skulle en af nedenstående tilstande/risikofaktorer være til stede, bør fordelene ved brugen af gestagen for hver enkelt kvinde opvejes mod de mulige risici og gennemdiskuteres med hende, før hun beslutter sig for at starte med Implanon NXT. I tilfælde af forværring eller hvis en af disse tilstande opstår, bør kvinden kontakte sin læge. Lægen bør da beslutte, om brugen af Implanon NXT skal ophøre.

Karcinom i brystet

Risikoen for brystkræft øges generelt med alderen. Brug af p-piller medfører en let øget risiko for at få diagnosticeret brystkræft. Denne øgede risiko falder gradvist i løbet af 10 år efter ophør af p-pillerne, og er ikke relateret til varigheden af brugen, men til kvindens alder imens hun har brugt p-piller. Det forventede antal tilfælde diagnosticeret pr. 10.000 kvinder som bruger p-piller (op til 10 år efter ophør) set i forhold til kvinder, som aldrig har brugt p-piller over samme periode, er for de respektive aldersgrupper beregnet til følgende: 4,5/4 (16-19-årige), 17,5/16 (20-24-årige), 48,7/44 (25-29-årige), 110/100 (30-34-årige), 180/160 (35-39-årige) og 260/230 (40-44-årige). Risikoen for brugere af præventionsmidler, som kun indeholder gestagen er formentlig af samme størrelsesorden som for kombinationspillen. Beviserne herfor er dog mindre fyldestgørende. Sammenlignet med risikoen for nogensinde at få brystkræft, er den øgede risiko ved brug af p-piller lav. Brystkræfttilfældene hos p-pillebrugere synes at være mindre alvorlige end hos kvinder, som ikke har brugt p-piller. Den øgede risiko hos p-pillebrugere kan skyldes tidligere diagnosticering, biologisk påvirkning fra p-pillerne eller en kombination af disse.

Leversygdom

Hvis akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunktionen forekommer, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på undersøgelse og rådgivning.

Tromboser og andre vaskulære hændelser

Epidemiologiske undersøgelser tyder på en sammenhæng mellem brugen af p-piller af kombinationstypen (østrogen + gestagen) og en øget risiko for venøs tromboembolisme (VTE, dyb venetrombose og lungeemboli) og arteriel tromboembolisme (ATE, myokardieinfarkt og iskæmisk slagtilfælde). Den kliniske relevans for disse fund for etonogestrel (den aktive metabolit af desogestrel) ved brug som kontraception udelukkende indeholdende gestagen, dvs. uden en østrogenkomponent, er ukendt.

Begrænsede epidemiologiske data tyder ikke på en øget risiko for VTE eller ATE hos kvinder der anvender implantatet, men der været har været rapporter om tilfælde af VTE og ATE hos kvinder, der anvender et implantat indeholdende etonogestrel. Det anbefales at vurdere risikofaktorer, der vides at forøge risikoen for VTE og ATE. Kvinder, som har haft tromboemboliske sygdomme, bør informeres om muligheden for recidiv. Implantatet bør fjernes i tilfælde af trombose. Det bør også overvejes at fjerne implantatet i tilfælde af langtids-immobilisering på grund af operation eller sygdom.

Forhøjet blodtryk

Hvis blodtrykket stiger under behandlingen med Implanon NXT og forbliver vedvarende forhøjet, eller hvis en betydelig forhøjelse af blodtrykket ikke responderer på en antihypertensiv behandling bør anvendelsen af Implanon NXT afbrydes.

Metabolisk effekt med kulhydrater

Anvendelse af gestagenholdige præventionsmidler kan have en effekt på perifer insulinresistens og glucosetolerance. Derfor skal kvinder med diabetes følges nøje i de første måneder, de bruger Implanon NXT.

Chloasma

Chloasma kan lejlighedsvis optræde, især hos kvinder med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinder med en tendens til chloasma bør undgå at udsætte sig for sollys eller ultraviolet stråling, mens de anvender Implanon NXT.

Legemsvægt

Den svangerskabsforebyggende effekt af Implanon NXT er relateret til etonogestrels plasmaniveauer, som er omvendt proportional med kropsvægten, og som falder løbende efter indsættelse. Den kliniske erfaring med overvægtige kvinders brug af Implanon NXT i det tredje år er begrænset. Det kan derfor ikke udelukkes, at den svangerskabsforebyggende virkning hos disse kvinder i det tredje år kan være dårligere end hos normalvægtige kvinder. Lægen bør derfor overveje tidligere udskiftning af implantatet hos overvægtige kvinder.

-Komplikationer ved indsættelse

Der har været rapporter om migration af implantatet inde i armen fra indstiksstedet, som kan i sjældne tilfælde, fortrinsvis være relateret til enten en for dyb initial-indsættelse (se pkt. 4. Sådan indsættes Implanon NXT), og/eller påvirkning udefra (fx ved manipulation af implantatet eller ved kontaktsport). Der har også efter markedsføring været rapporter om implantater lokaliseret i armens blodkar og lungearterien, som kan være relateret til dyb indsættelse eller intravaskulær indsættelse. kan implantatet forskubbes fra indsættelseskanalen. I tilfælde hvor implantatet har migreret inde i armen i forhold til indstiksstedet, kan lokalisering af implantatet disse situationer kan lokalisering af implantatet være vanskeliggøres, og fjernelsen kan muligvis kræve et mindre kirurgisk indgreb på en operationsstue. I tilfælde hvor implantatet er migreret til lungearterien, kan endovaskulære eller kirurgiske procedurer være nødvendige for at fjerne det et større indsnit (se også pkt. 4.2 Sådan fjernes Implanon NXT). Hvis implantatet på noget tidspunkt ikke kan palperes, skal det lokaliseres, og fjernelse tilrådes, så snart det er lægeligt forsvarligt. Såfremt Implanon NXT ikke bliver fjernet, kan den svangerskabsforebyggende effekt fortsætte længere end patienten ønsker det og eventuelle gestagen-relaterede bivirkninger vil derved også fortsætte.

Der kan ske udstødelse, især hvis implantatet ikke er indsat som beskrevet i instruktionerne i pkt. 4.2 Sådan indsættes Implanon NXT, eller som resultat af lokal inflammation.

Ovariecyster

Ved alle præventionsmidler med lavt hormonindhold sker der follikeludvikling, og det forekommer at folliklen vokser til over den størrelse, som den ville opnå i en normal cyklus. Normalt forsvinder disse forstørrede follikler spontant. Som oftest er de asymptomatiske. I nogle tilfælde er de forbundet med lette abdominale smerter. De kræver sjældent kirurgisk intervention.

Ektopisk graviditet

Traditionelle gestagen-præventionsmidlers beskyttelse mod ektopisk graviditet er ikke så god som med p-piller af kombinationstypen, hvilket kan skyldes hyppig forekomst af

ægløsning under brugen af disse præparater. På trods af, at Implanon NXT hæmmer ægløsningen, bør ektopisk graviditet overvejes som differentialdiagnose, hvis kvindens menstruation udebliver eller hun får abdominale smerter.

Andre tilstande

Følgende tilstande er rapporteret både under graviditet og ved brug af kønshormoner, men ses ikke i forbindelse med brugen af gestagener: Gulsot og/eller pruritus i forbindelse med kolestase, dannelse af galdesten, porphyri, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, Sydenham's chorea, herpes gestationis, høretab på grund af otosklerose og (arveligt) angioødem.

Lægeundersøgelse/konsultation

Før indsættelse eller genindsættelse af Implanon NXT skal der optages en fuldstændig anamnese (inklusive familieanamnese), og graviditet skal udelukkes. Der skal måles blodtryk og udføres en lægeundersøgelse i henhold til kontraindikationerne (se pkt. 4.3) og advarslerne (se pkt. 4.4). Det anbefales, at kvinden får foretaget en lægeundersøgelse tre måneder efter indsættelsen af Implanon NXT. Under denne undersøgelse skal der måles blodtryk, og kvinden skal spørges, om hun har spørgsmål eller klager eller har oplevet bivirkninger. Hyppigheden og arten af fremtidige periodiske kontrolundersøgelser bør tilpasses den enkelte kvinde under hensyntagen til den kliniske vurdering.

Kvinder bør informeres om, at Implanon NXT ikke beskytter mod hiv (aids) og andre seksuelt overførte sygdomme.

Nedsat effekt

Effekten af Implanon NXT kan være nedsat i tilfælde af samtidig indtagelse af anden medicin (se pkt. 4.5).

Forandringer i det vaginale blødningsmønster

Under anvendelsen af Implanon NXT kan kvindens vaginale blødningsmønster ændres på uforudsigelige måder. Disse kan inkludere forekomst af et uregelmæssigt blødningsmønster (fravær, mindre hyppigt, hyppigere eller kontinuerlig blødning) og forandringer i blødningsintensiteten (reduceret eller øget) eller varighed. Amenoré forekom hos 1 ud af 5 kvinder, mens der forekom hyppigere og/eller længerevarende blødninger hos 1 ud af 5 kvinder. Blødningsmønstret som ses gennem de første tre måneder, er for mange kvinder i store træk forudsigende for det fremtidige blødningsmønster. Information, rådgivning og anvendelse af en "blødningsdagbog" kan forbedre kvindens accept af blødningsmønstret. Der skal lejlighedsvist foretages evaluering af blødningsmønstret, og denne vurdering bør indeholde en undersøgelse for at udelukke gynækologisk patologi eller graviditet.

Knækket eller bøjet implantat *in situ*

Der har været rapporter om implantater, som er knækkede eller bøjede, mens de var indsat i patientens arm. På basis af *in vitro*-data kan frigivelsesraten af etonogestrel være let forhøjet, når implantatet er knækket eller bøjet. Denne ændring forventes ikke at have klinisk betydningsfuld effekt.

Når et implantat skal fjernes, er det vigtigt, at hele implantatet fjernes (se pkt. 4.2 Sådan fjernes Implanon NXT).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Note: Information om udskrivningen af anden medicin, som anvendes samtidig med Implanon NXT skal gennemgås for at identificere potentielle interaktioner.

Andre lægemidlers indflydelse på Implanon NXT

Interaktioner mellem hormonelle præventionsmidler og andre lægemidler kan føre til gennembrudsblødninger og/eller kontraceptivt svigt. Der er rapporteret om følgende interaktioner i litteraturen (hovedsagelig for p-piller af kombinationstypen, men også enkelte for præventionsmidler, som kun indeholder gestagen).

Levermetabolisme

Interaktioner kan forekomme med lægemidler, som inducerer leverenzymen, specielt cytochrom P450 enzymer, som kan resultere i forhøjet clearance af kønshormoner (fx phenytoin, phenobarbital, primidon, bosentan, carbamazepin, rifampicin) og lægemidler mod hiv (fx ritonavir, nelfinavir, nevirapin, efavirenz) og muligvis også oxacarbazepin, topiramat, felbamet, griseofulvin og naturprodukter indeholdende perikum.

Håndtering

Kvinder i behandling med disse lægemidler bør benytte en barrieremetode samtidig med Implanon NXT. Ved leverenzyminducerende lægemidler skal barrieremetoden anvendes i hele perioden med samtidig brug af andre lægemidler samt i 28 dage efter ophør med disse.

Det anbefales, at kvinder i langtidsbehandling med leverenzyminducerende lægemidler får fjernet Implanon NXT og i stedet anvender en kontraceptionsmetode, der ikke påvirkes af det interagerende lægemiddel.

Stigning i plasmahormonniveauer i forbindelsen med co-administrerede lægemidler

Lægemidler (fx ketoconazol), som hæmmer leverenzymen, såsom CYP3A4, kan øge plasmahormonniveauet.

Implanon NXTs indflydelse på andre lægemidler

Hormonelle præventionsmidler kan have effekt på andre lægemidlers metabolisme. Derfor kan koncentrationer i plasma eller væv være enten forhøjet (såsom cyclosporin) eller nedsat (såsom lamotrigin).

Laboratorieprøver

Data fra p-piller af kombinationstypen har vist, at kontraceptive steroider kan have indvirkning på resultaterne af visse laboratorieprøver, inklusiv biokemiske parametre for lever-, thyroidea-, binyre- og nyrefunktionen, serumniveauer for ("carrier") proteiner, fx kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoprotein fraktioner, parametrene for kulhydratmetabolisme og parametrene for koagulation og fibrinolyse. Ændringerne forbliver sædvanligvis indenfor normalområdet. Det er ikke kendt i hvilken grad dette også relaterer til præventionsmidler, som kun indeholder gestagen.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Implanon NXT er ikke indiceret under graviditet. Hvis graviditet opstår, mens Implanon NXT anvendes, skal implantatet fjernes. Dyrestudier har vist at meget høje doser af gestagenholdige stoffer kan forårsage maskulinisering af hunfoster. Omfattende epidemiologiske studier har hverken påvist øget risiko for fødselsdefekter hos børn født af kvinder, som tog p-piller før graviditeten, eller påvist noget som tyder på en teratogen virkning ved utilsigtet anvendelse af p-piller under graviditeten. Selv om dette formentlig

er tilfældet for alle orale præventionsmidler, er det ikke klart, om det også gælder for Implanon NXT.

Data fra bivirkningsovervågning vedr. forskellige etonogestrel- og desogestrelholdige produkter (etonogestrel er en metabolit af desogestrel) indikerer ikke en øget risiko.

Amning

Kliniske data indikerer, at Implanon NXT ikke påvirker produktionen eller kvaliteten (protein-, lactose- eller fedtmængden) af brystmælken. En lille mængde etonogestrel udskilles imidlertid i brystmælken. Barnets gennemsnitlige daglige etonogestrel dosis er 27 ng/kg/dag baseret på en mælkeindtagelse på 150 ml/kg og udregnet efter en måneds etonogestrel frigivelse. Det svarer til ca. 2,2 % af moderens vægtjusterede daglige dosis og ca. 0,2 % af moderens estimerede absolutte daglige dosis. Koncentrationen af etonogestrel i mælken bliver lavere med tiden gennem ammeperioden.

Begrænsede langtidsdata er tilgængelige for 38 børn, hvis mødre begyndte at anvende et implantat 4 til 8 uger efter fødslen. Børnene blev gennemsnitligt ammet i 14 måneder og blev fulgt indtil de var 36 måneder gamle. Vurdering af vækst og fysisk og psykomotorisk udvikling viste ingen forskel sammenlignet med ammede børn hvis mødre anvendte spiral (n=33). Børnenes udvikling og vækst bør dog følges nøje. Baseret på tilgængelige data, kan Implanon NXT anvendes under amning og kan indsættes efter den 4. uge postpartum.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

På baggrund af den farmakodynamiske profil forventes Implanon NXT ikke at have nogen eller kun ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

4.8 Bivirkninger

Under anvendelse af Implanon NXT kan kvindens blødningsmønster ændres på en uforudsigelig måde. Disse forstyrrelser inkluderer forekomst af uregelmæssigt blødningsmønster (fravær, mindre hyppigt, hyppigere eller kontinuerlig blødning), og forandringer i blødningsintensitet (reduceret eller øget) eller varighed. Amenoré forekom hos 1 ud af 5 kvinder, mens der forekom hyppigere og/eller længerevarende blødninger hos 1 ud af 5 kvinder. I enkelte tilfælde er kraftige blødninger blevet rapporteret. I kliniske forsøg var ændringer i blødningsmønstret den almindeligste årsag til at stoppe behandlingen (ca. 11 %). Blødningsmønstret som ses gennem de første tre måneder er for mange kvinder i store træk forudsigende for det fremtidige blødningsmønster.

Mulige relaterede bivirkninger rapporteret i de kliniske studier er nævnt i nedenstående tabel:

Systemorganklasser	Bivirkninger, MedDRA term ¹		
	Meget almindelige (≥1/10)	Almindelige (≥1/100 til < 1/10)	Ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100)
Infektioner og parasitæresygdomme	Vaginal infektion		Pharyngitis, rhinitis, urinvejsinfektion
Immunsystemet			Overfølsomhedsreaktioner
Metabolisme og ernæring		Øget appetit	
Psykiske forstyrrelser		Affektlabilitet, nedtrykthed, nervøsitet, nedsat libido	Angst, søvnløshed
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed	Migræne, somnolens
Vaskulære sygdomme		Hedeture	
Mave-tarmkanalen		Mavesmerter, kvalme, flatulens	Opkastning, forstoppelse, diarré
Hud og subkutane væv	Akne	Alopecia	Hypertrichosis, kløe, udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv			Rygsmarter, arthralgi, myalgi, muskuloskeletale smerter
Nyrer og urinveje			Dysuri
Det reproduktive system og mammae	Brystspændinger og smerte, uregelmæssige blødninger	Dysmenoré, ovariecyster	Udflåd, vulvovaginalt ubehag, sekretion fra brysterne, brysthypertrofi, genital kløe
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Smerte ved indsættelsessted, lokal reaktion ved indsættelsessted, træthed, influenzalignende sygdom, smerte	Pyrexia, ødemer
Undersøgelser	Vægtøgning	Vægttab	

¹ Den mest relevante MedDRA term (version 10.1) til beskrivelse af den specifikke bivirkning er anført. Synonymer eller relaterede tilstande er ikke anført, men bør ligeledes tages i betragtning.

Efter markedsføring er der i sjældne tilfælde set en klinisk relevant blodtryksstigning under anvendelse af Implanon NXT. Seborré er også set. Anafylaktiske reaktioner, nældefeber, angioødem, forværring af angioødem og/eller forværring af arvelig angioødem kan forekomme. Indsættelse eller fjernelse af implantatet kan forårsage blå mærker, mindre lokal irritation, smerter eller kløe. Fibrose kan opstå ved indstiksstedet, der kan dannes et ar eller udvikles en absces. Paræstesi eller paræstesilignende symptomer kan opstå. Der er rapporteret om kan-ske udstødelse eller forskubbelse af Implanon NXT, i sjældne tilfælde også til thoraxvæggen. I sjældne tilfælde er der fundet implantater i lungevaskulaturen herunder lungearterien. I nogle af de tilfælde, hvor implantater blev fundet i lungearterien, var der rapporteret om smerter i brystet og dyspnø; andre har været rapporteret som asymptomatiske (se pkt. 4.4). Følges instruktionerne ikke (se pkt. 4.2), kan det medføre forkert indsættelse, vanskeligheder med lokalisering og vanskeligheder med at fjerne implantatet. Kirurgiske indgreb kan være nødvendige ved fjernelse af implantatet.

I sjældne tilfælde er der set graviditet udenfor livmoderen (se pkt. 4.4).

Hos kvinder der anvender p-piller (orale af kombinationstypen) er der rapporteret en del (alvorlige) bivirkninger. Disse inkluderer venøse tromboemboliske lidelser, arterielle tromboemboliske lidelser, hormonaafhængige tumorer (fx levertumorer, brystkræft) og chloasma, nogle af disse er diskuteret nærmere i pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300, København S, Websted: www.meldenbivirkning.dk, E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Et implantat skal altid fjernes før indsættelse af et nyt. Der er ikke set overdosering med etonogestrel. Der er generelt ikke set alvorlige skadevoldende virkninger efter overdosering med hormonelle præventionsmidler.

4.10 Udlevering

A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hormonale antikonceptiva til systemisk brug, progestagener, ATC-kode: G03AC08

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Implanon NXT er et ikke-biologisk nedbrydeligt, røntgenfast implantat, som er indsat i en steril engangsapplikator. Implantatet indeholder etonogestrel og er beregnet til subkutan anvendelse. Etonogestrel er den biologisk aktive metabolit af desogestrel, et gestagen som i stor udstrækning bruges i forbindelse med oral kontraception. Strukturmæssigt stammer det

fra 19-nortestosteron og binder sig med stor affinitet til progesteron-receptorerne i målorganerne. Den kontrceptive virkning af etonogestrel opnås primært ved ovulationshæmning. Ovulation er ikke observeret ved anvendelse af implantatet i de første to år og kun sjældent i det tredje år. Foruden ovulationshæmning forårsager etonogestrel også ændringer i cervikalslimen, som forhindrer spermatozoerne i at passere.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er udført kliniske studier på kvinder mellem 18 og 40 år. Selvom der ikke er lavet en direkte sammenligning, fandtes den kontrceptive virkning som minimum at være sammenlignelig med virkningen af orale præventionsmidler af kombinationstypen. I de kliniske studier blev der ikke set nogen graviditeter i 35.057 cykler med eksponering; det observerede Pearl Index er 0,00 (95 % konfidensinterval: 0,00-0,14). Det bør dog tages i betragtning, at ingen metode i praksis kan anses som 100 % sikker. Den høje grad af beskyttelse mod graviditet opnås bl.a. fordi den kontrceptive virkning af Implanon NXT ikke er afhængig af at kvinden selv skal overholde et doseringsregime. Den kontrceptive virkning af etonogestrel er reversibel, hvilket ses af den hurtige tilbagevenden af en normal menstruationscyklus efter fjernelse af implantatet. Selvom etonogestrel hæmmer ægløsningen, er aktiviteten i ovarierne ikke fuldstændig standset. De gennemsnitlige østradiolkoncentrationer forbliver over det niveau, som måles i den tidlige follikulære fase. I et to-årigt studie, hvori knoglemineraltætheden sammenlignedes hos 44 brugere med en kontrolgruppe på 29 spiralbrugere, blev der ikke fundet skadevirkninger på knoglerne. Der ikke observeret nogen klinisk relevante virkninger på lipid-metabolismen. Anvendelsen af gestagenpræparater kan have en virkning på insulinresistens og glukosebelastning. Endvidere har kliniske studier vist, at brugere af Implanon NXT ofte har en mindre smertefuld menstruationsblødning (dysmenoré).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter indsættelse af implantatet absorberes etonogestrel hurtigt i blodbanen. Ovulationshæmmende koncentrationer opnås indenfor 1 dag. Maksimale serumkoncentrationer (mellem 472 og 1270 pg/ml) opnås indenfor 1 til 13 dage. Implantatets frigivelsesrate falder med tiden. Som følge heraf falder serumkoncentrationerne hurtigt i de første par måneder. Ved slutningen af det første år måles en gennemsnitskoncentration på omtrent 200 pg/ml (område 150-261 pg/ml), som langsomt falder til 156 pg/ml (område 111-202 pg/ml) ved slutningen af det tredje år. Forskellene observeret i serumkoncentrationerne kan til dels tilskrives forskellene i kropsvægt.

Fordeling

Etonogestrel er 95,5-99 % bundet til serumproteiner, hovedsageligt til albumin og i mindre grad til SHBG (sex hormone binding globulin). Det centrale og det totale fordelingsvolumen er henholdsvis 27 l og 220 l og ændres stort set ikke under anvendelse af Implanon NXT.

Biotransformation

Etonogestrel hydroxyleres og reduceres. Metabolitterne konjugeres til sulfater og glucoronider. Dyreforsøg viser, at det enterohepatiske kredsløb sandsynligvis ikke har betydning for etonogestrels gestagene aktivitet.

Elimination

Efter intravenøs administration af etonogestrel, elimineres etonogestrel med en gennemsnitlig halveringstid på ca. 25 timer og serum clearance er ca. 7,5 l/time. Både clearance og elimineringshalveringstid forbliver konstant i behandlingsperioden.

Udskillelsen af etonogestrel og dets metabolitter, enten som frie steroider eller som konjugater, sker via urin og fæces (ratio 1,5:1). Efter indsættelse af implantatet hos ammende kvinder, udskilles den etonogestrel i brystmælken med et mælk/serum forhold på 0,44-0,50. Hos ammende kvinder er den gennemsnitlige tilførsel af etonogestrel til spædbarnet ca. 0,2 % af den estimerede absolutte materielle etonogestrel daglige dosis (2,2 % når værdierne normaliseres til pr kg legemsvægt). Koncentrationerne bliver gradvist og statistisk signifikant lavere med tiden.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksikologiske studier har ikke afsløret andre virkninger, end de som kan forklares ud fra etonogestrels hormonelle egenskaber, uden hensyn til administrationsmåde.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Implantat

Kerne: Ethylenvinylacetatcopolymer (28 % vinyl acetat, 43 mg)
Bariumsulfat (15 mg)
Magnesiumstearat (0,1 mg)

Ydermembran: Ethylenvinylacetatcopolymer (15 % vinyl acetat, 15 mg)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år

Implanon NXT bør ikke indsættes efter den udløbsdato, som er anført på pakningen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.
Opbevares i den originale blisterpakning.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Blisterpakningen indeholder et implantat (4 cm langt og 2 mm i diameter), som sidder i en rustfri stålkanyale i en klargjort, steril engangsapplikator. Applikatoren med implantatet er pakket i en blisterpakning af transparent polyethylen-terephthalat-glycol (PETG) forseglet med et låg af high density polyethylen (HDPE). Indholdet i blisterpakningen er sterilt med mindre emballagen er brudt eller åbnet.

Pakningsstørrelser: Æske med 1 blisterpakning, æske med 5 blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Se pkt. 4.2.

Applikatoren er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

N.V. Organon

Postboks 20

5340 BH Oss

Holland

Repræsentant

MSD Danmark ApS

Havneholmen 25

1561 København V

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

30379

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

12. marts 1999

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

28. april 2016