



Nexplanon[®]

68 mg etonogestrel

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nexplanon 68 mg impianto per uso sottocutaneo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nexplanon è un impianto radiopaco, non biodegradabile, contenente solo progestinico, flessibile, precaricato in un applicatore sterile e monouso. Ogni impianto radiopaco contiene 68 mg di etonogestrel; il tasso di rilascio è di circa 60-70 µg/die alla settimana 5-6 e diminuisce a circa 35-45 µg/die alla fine del primo anno, a circa 30-40 µg/die alla fine del secondo anno e a circa 25-30 µg/die alla fine del terzo anno. L'applicatore è progettato per essere utilizzato con una mano e per contribuire a facilitare il corretto inserimento sottocutaneo dell'impianto.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Impianto per uso sottocutaneo.

Bastoncino radiopaco, non biodegradabile, da bianco a biancastro, morbido, flessibile, di lunghezza pari a 4 cm e di diametro pari a 2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione.

La sicurezza e l'efficacia sono state stabilite nelle donne di età compresa tra 18 e 40 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

1 impianto, che può essere lasciato in posizione per tre anni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Nexplanon negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Prima di procedere all'inserimento di Nexplanon deve essere esclusa una gravidanza.

È vivamente raccomandato che Nexplanon venga inserito e rimosso esclusivamente da operatori sanitari che abbiano completato l'addestramento relativo all'uso dell'applicatore di Nexplanon e alle tecniche di inserimento e rimozione dell'impianto Nexplanon e che, laddove appropriato, venga richiesta la supervisione di un esperto prima di inserire o rimuovere l'impianto.

Prima di inserire l'impianto, leggere con attenzione e seguire le istruzioni per l'inserimento e la rimozione dell'impianto al paragrafo 4.2 Come inserire Nexplanon e Come rimuovere Nexplanon.

I video che mostrano l'inserimento e la rimozione dell'impianto sono disponibili online all'indirizzo www.nexplanonvideos.eu. In caso di dubbi contattare il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio MSD Italia S.r.l., Via Vitorchiano n.151, 00189 Roma, Tel.: +39 06 361911.

In caso di dubbi sulle fasi necessarie per l'inserimento e/o la rimozione di Nexplanon in modo sicuro, non tentare di eseguire la procedura.

Come usare Nexplanon

Nexplanon è un contraccettivo ormonale ad azione prolungata. Un singolo impianto è inserito a livello sottocutaneo e può essere lasciato in posizione per tre anni. Rimuovere l'impianto non oltre tre anni dalla data di inserimento. L'utilizzatrice deve essere informata che può richiedere la rimozione dell'impianto in qualunque momento. In donne in sovrappeso, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione una sostituzione più precoce dell'impianto (vedere paragrafo 4.4). Dopo la rimozione dell'impianto, l'immediato inserimento di un altro impianto consentirà il proseguimento della protezione contraccettiva. Se la donna non desidera continuare ad usare Nexplanon, ma vuole continuare a prevenire una gravidanza, deve essere raccomandato l'uso di un altro metodo contraccettivo.

La confezione di Nexplanon contiene una Scheda di Allerta per il Paziente, destinata alla donna, che riporta il numero di lotto dell'impianto. Agli operatori sanitari viene richiesto di annotare sulla Scheda di Allerta per il Paziente la data di inserimento, il braccio in cui è stato inserito l'impianto e la data prevista per la rimozione. Le pazienti devono essere istruite a conservare la Scheda di Allerta per il Paziente in un luogo sicuro e a mostrare la Scheda in tutte le visite relative all'uso dell'impianto. La Scheda di Allerta per il Paziente contiene anche le istruzioni per la paziente di palpare delicatamente l'impianto, occasionalmente, per essere sicura di conoscere la sua posizione. Le pazienti devono essere istruite a contattare il medico il prima possibile ogni volta che non riescono a sentire l'impianto. La confezione contiene anche etichette adesive destinate all'operatore sanitario che riportano il numero di lotto. Queste informazioni devono essere registrate nella cartella clinica elettronica della paziente, se utilizzata.

Un inserimento sottocutaneo dell'impianto corretto e accuratamente eseguito seguendo le istruzioni, è alla base di un uso efficace e della conseguente rimozione dell'impianto Nexplanon.

- **Se l'impianto non viene inserito seguendo le istruzioni e non nel giorno corretto, può verificarsi una gravidanza non desiderata (vedere paragrafo 4.2 Come inserire Nexplanon e Quando inserire Nexplanon).**
- **Un impianto inserito a un livello più profondo rispetto a quello sottocutaneo (inserimento in profondità) può non essere palpabile e la localizzazione e/o la rimozione può risultare difficile (vedere paragrafo 4.2 Come rimuovere Nexplanon e paragrafo 4.4).**

L'impianto Nexplanon deve essere inserito a livello sottocutaneo, APPENA SOTTO LA PELLE, nella zona interna della parte superiore del braccio non dominante. Il sito di inserimento sovrasta il muscolo tricipite a circa 8-10 cm (3-4 pollici) dall'epicondilo mediale dell'omero e 3-5 cm (1,25-2 pollici) posteriore (sotto) al solco (scanalatura) tra i muscoli bicipite e tricipite. Questa posizione ha lo scopo di evitare i grandi vasi sanguigni e i nervi che decorrono all'interno e attorno al solco (vedere Figure 2a, 2b e 2c).

Immediatamente dopo l'inserimento, la presenza dell'impianto deve essere verificata attraverso la palpazione. Se l'impianto non può essere palpato o quando la presenza dell'impianto è dubbia, vedere paragrafo 4.2 Come inserire Nexplanon, sottoparagrafo "Se l'impianto non è palpabile dopo l'inserimento".

Quando inserire Nexplanon

IMPORTANTE: Escludere una gravidanza prima di inserire l'impianto.

Il tempo di inserimento dipende dall'anamnesi contraccettiva recente della donna, come di seguito riportato:

Nessun precedente uso di contraccettivo ormonale nell'ultimo mese

L'impianto deve essere inserito tra il Giorno 1 (primo giorno del sanguinamento mestruale) e il Giorno 5 del ciclo mestruale, anche se la donna sta ancora sanguinando.

Se inserito come raccomandato, non è necessaria una contraccezione di supporto. Se si devia dal tempo di inserimento raccomandato, alla donna deve essere consigliato l'uso di un metodo di barriera fino a 7 giorni dopo l'inserimento. Qualora si siano avuti già dei rapporti sessuali, si deve escludere una gravidanza.

Passaggio da un metodo contraccettivo ormonale a Nexplanon

Passaggio da un metodo contraccettivo ormonale combinato (contraccettivo orale combinato (COC), anello vaginale o cerotto transdermico)

L'impianto deve essere inserito preferibilmente il giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del precedente contraccettivo orale combinato o nel giorno di rimozione dell'anello vaginale o del cerotto transdermico. Al più tardi, l'impianto deve essere inserito il giorno successivo al consueto intervallo libero da compressa, anello, cerotto o con placebo del precedente contraccettivo ormonale combinato, quando avrebbe dovuto avere luogo la successiva applicazione. Non tutti i metodi contraccettivi (cerotto transdermico, anello vaginale) possono essere disponibili in tutti i Paesi.

Se inserito come raccomandato, non è necessaria una contraccezione di supporto. Se si devia dal tempo di inserimento raccomandato, alla donna deve essere consigliato l'uso di un metodo di barriera fino a 7 giorni dopo l'inserimento. Qualora si siano avuti già dei rapporti sessuali, si deve escludere una gravidanza.

Passaggio da un metodo contraccettivo a base di solo progestinico (ad es. pillola, iniettabile, impianto o sistema intrauterino [IUS] a base di solo progestinico)

Poiché ci sono molti tipi di metodi a base di solo progestinico, l'inserimento dell'impianto deve essere eseguito come segue:

- Contraccettivi iniettabili: inserire l'impianto il giorno in cui doveva essere effettuata la successiva iniezione.
- Pillola a base di solo progestinico: una donna può passare dalla pillola a base di solo progestinico a Nexplanon in qualunque giorno del mese. L'impianto deve essere inserito entro 24 ore dopo l'assunzione dell'ultima compressa.
- Impianto/Sistema intrauterino (IUS): inserire l'impianto il giorno stesso della rimozione del precedente impianto o IUS.

Se inserito come raccomandato, non è necessaria una contraccezione di supporto. Se si devia dal tempo di inserimento raccomandato, alla donna deve essere consigliato l'uso di un metodo di barriera fino a 7 giorni dopo l'inserimento. Qualora si siano avuti già dei rapporti sessuali, si deve escludere una gravidanza.

Dopo un'interruzione di gravidanza o un aborto spontaneo

- Primo trimestre: l'impianto deve essere inserito nei cinque giorni successivi ad un'interruzione di gravidanza o ad un aborto spontaneo nel primo trimestre.
- Secondo trimestre: inserire l'impianto tra i giorni 21 e 28 successivi ad un'interruzione di gravidanza o ad un aborto spontaneo al secondo trimestre.

Se inserito come raccomandato, non è necessaria una contraccezione di supporto. Se si devia dal tempo di inserimento raccomandato, alla donna deve essere consigliato l'uso di un metodo di barriera fino a 7 giorni dopo l'inserimento. Qualora si siano avuti già dei rapporti sessuali, si deve escludere una gravidanza.

Dopo un parto

- Non in allattamento: l'impianto deve essere inserito tra i giorni 21 e 28 successivi al parto. Se inserito come raccomandato, non è necessaria una contraccezione di supporto. Se l'impianto viene inserito più di 28 giorni dopo il parto, alla donna deve essere consigliato l'uso di un metodo di barriera fino a 7 giorni dopo l'inserimento. Qualora si siano avuti già dei rapporti sessuali, si deve escludere una gravidanza.
- In allattamento: l'impianto deve essere inserito dopo quattro settimane dal parto (vedere paragrafo 4.6). Alla donna deve essere consigliato l'uso di un metodo di barriera fino a 7 giorni dopo l'inserimento. Qualora si siano avuti già dei rapporti sessuali, si deve escludere una gravidanza.

Come inserire Nexplanon

Un inserimento sottocutaneo dell'impianto nel braccio non dominante, corretto ed accuratamente eseguito seguendo le istruzioni, è alla base di un uso efficace e della conseguente rimozione di Nexplanon. Sia l'operatore sanitario, sia la donna devono essere in grado di sentire l'impianto sotto la pelle della donna dopo il posizionamento.

L'impianto deve essere inserito a livello sottocutaneo, appena sotto la pelle nella zona interna della parte superiore del braccio non dominante.

- Un impianto inserito a un livello più profondo rispetto a quello sottocutaneo (inserimento in profondità) può non essere palpabile e la localizzazione e/o la rimozione può risultare difficile (vedere paragrafo 4.2 Come rimuovere Nexplanon e paragrafo 4.4).
- Se l'impianto viene inserito in profondità può causare danno neurale o vascolare. Inserimenti in profondità o non corretti sono stati associati a parestesia (dovuta a danno neurale) e a migrazione dell'impianto (dovuta all'inserimento intramuscolare o fasciale), e in rari casi a inserimento intravascolare.

L'inserimento di Nexplanon deve essere effettuato in condizioni asettiche ed esclusivamente da parte di un operatore sanitario qualificato che abbia familiarità con la procedura. L'inserimento dell'impianto deve essere eseguito esclusivamente con l'applicatore precaricato.

Procedura di inserimento

Per assicurarsi che l'impianto venga inserito appena sotto la pelle, l'operatore sanitario deve essere posizionato in modo da vedere l'avanzamento dell'ago osservando l'applicatore dal lato e non da sopra il braccio. Dalla visione laterale possono essere chiaramente visualizzabili il sito di inserimento ed il movimento dell'ago appena sotto la pelle.

A scopo illustrativo, le Figure rappresentano la parte interna del braccio sinistro.

- Far distendere la donna con la schiena sul lettino, con il braccio non dominante piegato all'altezza del gomito e ruotato esternamente, così che la mano sia posizionata sotto la testa (o il più vicino possibile) (Figura 1)
- Identificare il sito di inserimento, che è nella zona interna della parte superiore del braccio non dominante. Il sito di inserimento sovrasta il muscolo tricipite a circa 8-10 cm (3-4 pollici) dall'epicondilo mediale dell'omero e 3-5 cm (1,25-2 pollici) posteriore (sotto) al solco (scanalatura) tra i muscoli bicipite e tricipite (Figure 2a, 2b e 2c). Questa posizione ha lo scopo di evitare i grandi vasi sanguigni e i nervi che decorrono all'interno



Figura 1

e attorno al solco. Se non è possibile inserire l'impianto in questa posizione (ad es., in donne con braccia magre), deve essere inserito quanto più possibile posteriore dal solco.

- Segnare due punti con un marcatore chirurgico: il primo punto indica dove l'impianto sarà inserito e il secondo punto sarà prossimale (verso la spalla) rispetto al primo di 5 centimetri (2 pollici) (Figure 2a e 2b). Il secondo punto (punto di guida) servirà dopo per guidare la direzione durante l'inserimento.

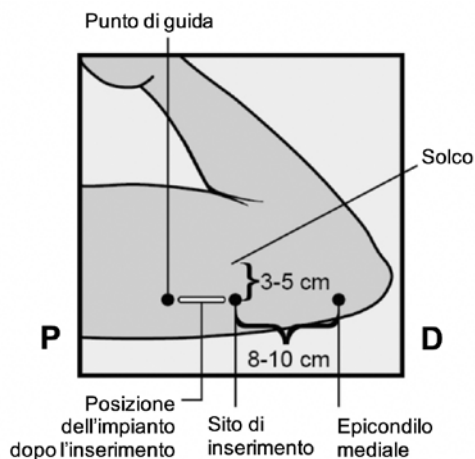


Figura 2a

**P, prossimale (verso la spalla);
D, distale (verso il gomito)**

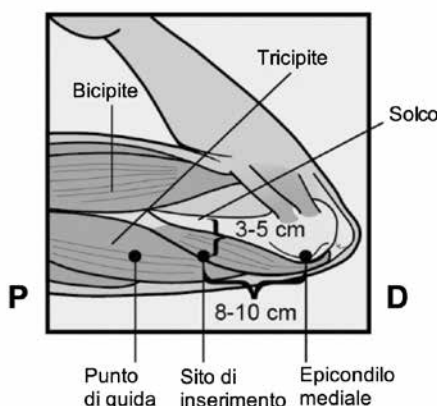


Figura 2b

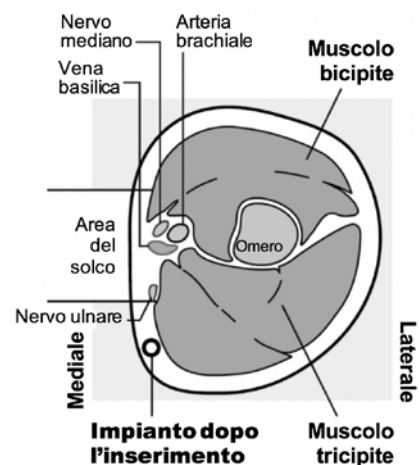


Figura 2c

Sezione trasversale della parte superiore del braccio sinistro, vista dal gomito

Mediale (parte interna del braccio)

Laterale (parte esterna del braccio)

- Dopo aver contrassegnato il braccio, confermare che il sito si trovi nella posizione corretta nella parte interna del braccio.
- Detergere la pelle dal sito di inserimento al punto di guida con un disinfettante.
- Anestetizzare l'area di inserimento (ad esempio, con uno spray anestetico o iniettando 2 mL di lidocaina all'1 %, appena sotto la pelle lungo il canale di inserimento previsto).
- Rimuovere dal blister l'applicatore sterile precaricato monouso di Nexplanon contenente l'impianto. L'applicatore non deve essere usato se la sterilità è in dubbio.

- Tenere l'applicatore appena sopra l'ago a livello della superficie ruvida. Rimuovere il cappuccio di protezione trasparente dall'ago facendolo scorrere orizzontalmente nella direzione della freccia (Figura 3). Se il cappuccio non si toglie facilmente l'applicatore non deve essere usato. Si deve vedere l'impianto colorato di bianco osservando nella punta dell'ago. **Non toccare il cursore di colore porpora fino a quando l'ago non sia stato completamente inserito a livello sottocutaneo, in quanto così facendo si può determinare la retrazione dell'ago e il rilascio prematuro dell'impianto dall'applicatore.**
- Se il cursore di colore porpora viene rilasciato prematuramente, ricominciare la procedura con un nuovo applicatore.

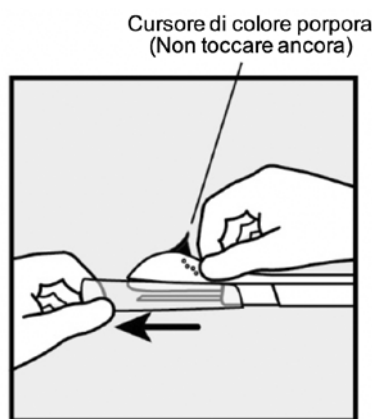


Figura 3

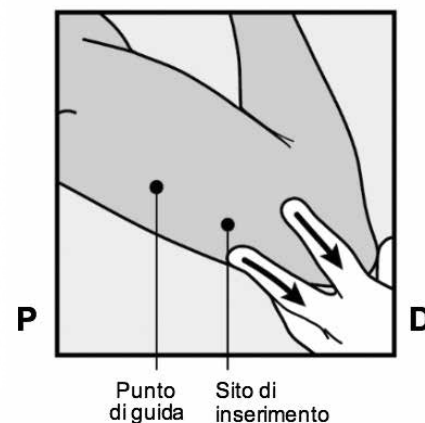


Figura 4

- Con la mano libera, tendere la pelle attorno al sito di inserimento verso il gomito (Figura 4).
- **L'impianto deve essere inserito a livello sottocutaneo, appena sotto la pelle (vedere paragrafo 4.4). Per assicurarsi che l'impianto venga inserito appena sotto la pelle, si deve assumere una posizione tale da vedere l'avanzamento dell'ago osservando l'applicatore dal lato e non da sopra il braccio. Dalla visione laterale si possono vedere chiaramente il sito di inserimento ed il movimento dell'ago appena sotto la pelle (vedere Figura 6).**

- Inserire nella pelle la punta dell'ago con una leggera angolazione, inferiore a 30° (Figura 5a).
- Inserire l'ago fino a quando la smussatura (apertura obliqua della punta) si trovi appena sotto la pelle (e non oltre) (Figura 5b). Se l'ago è stato inserito più in profondità rispetto alla smussatura, ritirare l'ago fino a quando solo la smussatura si trovi sotto la pelle.
- Abbassare l'applicatore fino ad una posizione quasi orizzontale. Per facilitare il posizionamento sottocutaneo, mantenere sollevata la pelle con l'ago, facendo scorrere l'ago per tutta la sua lunghezza (Figura 6). Si può avvertire una leggera resistenza, ma non esercitare eccessiva forza. **Se l'ago non è inserito in tutta la sua lunghezza, l'impianto non sarà correttamente inserito.**

Se, prima che sia completato l'inserimento dell'ago, la punta dell'ago fuoriesce dalla pelle, l'ago deve essere tirato indietro e riadattato alla posizione sottocutanea per completare la procedura di inserimento.

- Tenere l'applicatore nella stessa posizione con l'ago inserito in tutta la sua lunghezza (Figura 7). Se necessario, usare la mano libera per stabilizzare l'applicatore.

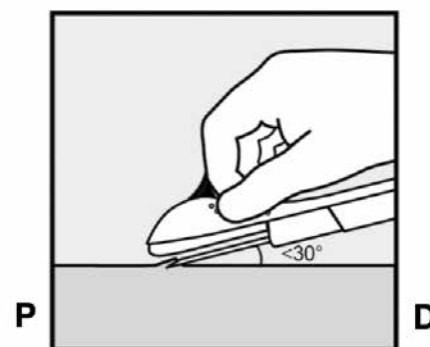


Figura 5a

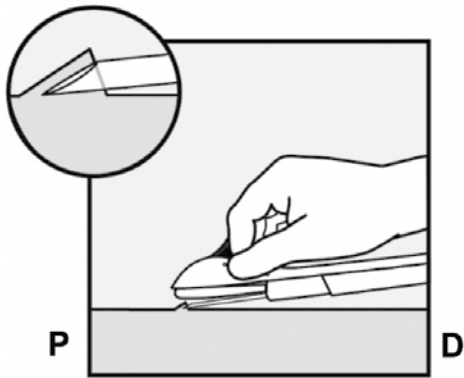


Figura 5b

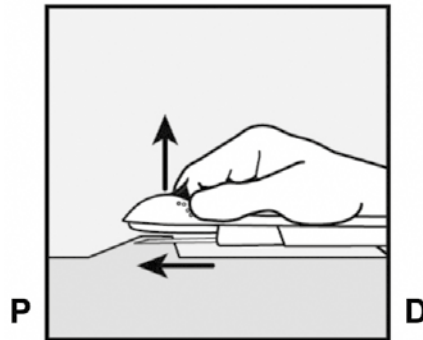


Figura 6

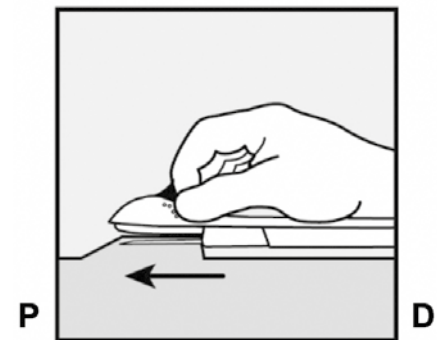


Figura 7

- Sbloccare il cursore di colore porpora premendo leggermente verso il basso (Figura 8a). Muovere il cursore completamente indietro fino al suo blocco.

Non spostare (☞) l'applicatore mentre si muove il cursore di colore porpora (Figura 8b).

L'impianto è ora nella sua posizione sottocutanea finale e l'ago è bloccato all'interno del corpo dell'applicatore. L'applicatore può essere ora rimosso (Figura 8c).

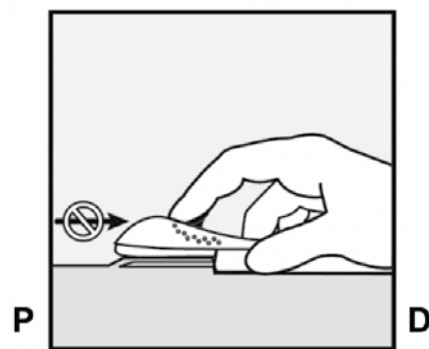


Figura 8a

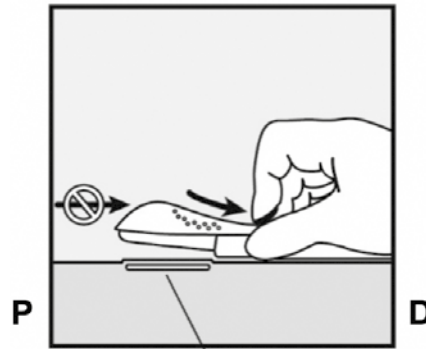


Figura 8b

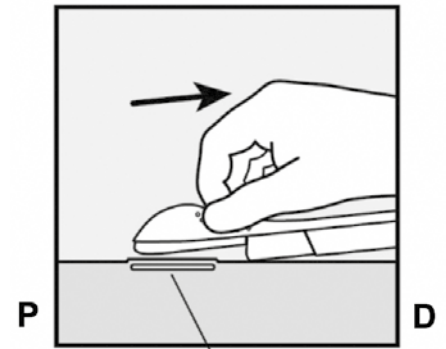


Figura 8c

Se l'applicatore non viene mantenuto nella stessa posizione durante questa procedura o se il cursore di colore porpora non viene tirato completamente indietro fino al suo blocco, l'impianto non sarà inserito correttamente e può fuoriuscire dal sito di inserimento.

Se l'impianto fuoriesce dal sito di inserimento, rimuovere l'impianto ed eseguire una nuova procedura nello stesso sito di inserimento utilizzando un nuovo applicatore. **Non spingere nuovamente l'impianto sporgente nell'incisione.**

- Applicare un piccolo bendaggio adesivo sopra il sito di inserimento.
- **Verificare sempre la presenza dell'impianto nel braccio della donna immediatamente dopo l'inserimento con la palpazione.** Attraverso la palpazione delle estremità dell'impianto, si deve essere in grado di confermare la presenza di un bastoncino di 4 cm (Figura 9). Vedere il successivo paragrafo "Se l'impianto non è palpabile dopo l'inserimento".
- Chiedere alla donna di palpare l'impianto.
- Applicare una garza sterile con un bendaggio a pressione per minimizzare la contusione. La donna può rimuovere il bendaggio a pressione dopo 24 ore e il piccolo bendaggio adesivo sopra il sito di inserimento dopo 3-5 giorni.
- Compilare la Scheda di Allerta per il Paziente e consegnarla alla paziente che deve conservarla. Compilare anche l'etichetta adesiva e applicarla sulla cartella clinica della paziente. Se si utilizza la cartella clinica elettronica, registrare le informazioni riportate sull'etichetta adesiva.
- L'applicatore è esclusivamente monouso e deve essere adeguatamente smaltito, in conformità alla normativa locale sulla manipolazione dei rifiuti a rischio biologico.

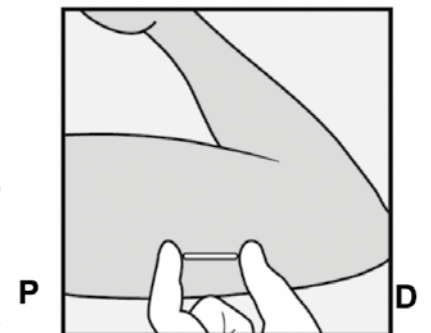


Figura 9

Se l'impianto non è palpabile dopo l'inserimento:

Se l'impianto non è palpabile o se c'è un dubbio sulla sua presenza, è possibile che l'impianto non sia stato inserito o che sia stato inserito in profondità:

- Controllare l'applicatore. L'ago deve essere completamente reintrodotto e deve essere visibile solo la punta dell'otturatore di colore porpora.
- Usare altri metodi per confermare la presenza dell'impianto. Poiché l'impianto è radiopaco, i metodi disponibili per localizzarlo sono la radiografia bidimensionale e la tomografia computerizzata (TC). È possibile l'uso dell'ecografia con trasduttore lineare ad alta frequenza (10 MHz o superiore) o della risonanza magnetica (RM). Nel caso in cui l'impianto non possa essere localizzato con questi metodi di diagnostica per immagini, si suggerisce di verificare la presenza dell'impianto misurando il livello di etonogestrel in un campione di sangue della paziente. In questo caso, contattare il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio che fornirà il protocollo appropriato.
- Fino a quando non si è verificata la presenza dell'impianto, la paziente deve usare un metodo contraccettivo non ormonale.
- Gli impianti posizionati in profondità devono essere localizzati e rimossi il prima possibile per evitare la potenziale migrazione a distanza (vedere paragrafo 4.4).

Come rimuovere Nexplanon

La rimozione dell'impianto deve essere effettuata solo in condizioni asettiche da un operatore sanitario che ha familiarità con la tecnica di rimozione.

Se non si ha familiarità con la tecnica di rimozione, contattare il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio MSD Italia S.r.l., Via Vitorchiano n.151, 00189 Roma, Tel. +39 06 361911 per ulteriori informazioni.

Prima di iniziare la procedura di rimozione, l'operatore sanitario deve determinare la posizione dell'impianto. Verificare l'esatta posizione dell'impianto nel braccio con la palpazione.

Se l'impianto non è palpabile, consultare la Scheda di Allerta per il Paziente o la cartella clinica per verificare il braccio che contiene l'impianto. Se l'impianto non può essere palpato, può essere stato posizionato in profondità o può essere migrato. Considerare che l'impianto può trovarsi vicino a vasi e nervi.

La rimozione di impianti non palpabili deve essere eseguita esclusivamente da un operatore sanitario esperto nella rimozione di impianti posizionati in profondità e con familiarità nella localizzazione dell'impianto e nell'anatomia del braccio. Contattare il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio MSD Italia S.r.l., Via Vitorchiano n.151, 00189 Roma, Tel. +39 06 361911 per ulteriori informazioni.

Vedere il successivo paragrafo sulla "Localizzazione e rimozione di un impianto non palpabile" se l'impianto non è palpabile.

Procedura di rimozione di un impianto palpabile

A scopo illustrativo, le Figure rappresentano la parte interna del braccio sinistro.

- Far distendere la donna con la schiena sul lettino. Il braccio deve essere posizionato con il gomito piegato e la mano sotto la testa (o il più vicino possibile). (Vedere Figura 10).
- Localizzare l'impianto attraverso la palpazione. Spingere verso il basso l'estremità dell'impianto più vicina alla spalla (Figura 11) per stabilizzarlo; deve apparire un rigonfiamento che indica l'estremità dell'impianto più vicina al gomito. **Se l'estremità non si solleva, la rimozione dell'impianto può essere difficile** e deve essere eseguita da operatori esperti nella rimozione di impianti più profondi. Contattare il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio MSD Italia S.r.l. Via Vitorchiano n.151, 00189 Roma, Tel. +39 06 361911 per ulteriori informazioni.
- Segnare l'estremità distale (l'estremità più vicina al gomito), ad esempio, con un marcatore chirurgico.
- Detergere il sito con un disinfettante.
- Anestetizzare il sito nel quale viene effettuata l'incisione, ad esempio con 0,5-1 mL di lidocaina all'1 % (Figura 12). Per essere sicuri di iniettare l'anestetico locale **sotto** l'impianto, tenere l'impianto vicino alla superficie cutanea. L'iniezione dell'anestetico locale al di sopra dell'impianto può rendere la rimozione più difficile.
- Spingere verso il basso l'estremità dell'impianto più vicina alla spalla per stabilizzarlo durante la procedura (Figura 13). Iniziando da sopra l'estremità dell'impianto più vicina al gomito, praticare un'incisione longitudinale (parallela all'impianto) di 2 mm in direzione del gomito. Prestare attenzione a non tagliare l'estremità dell'impianto.



Figura 10

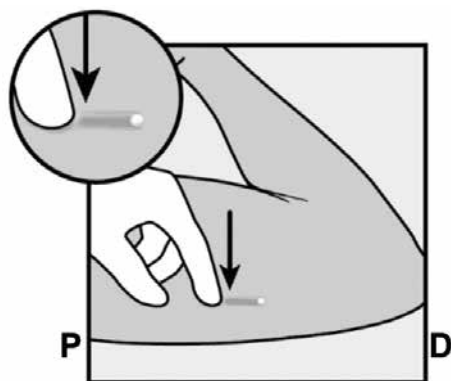


Figura 11

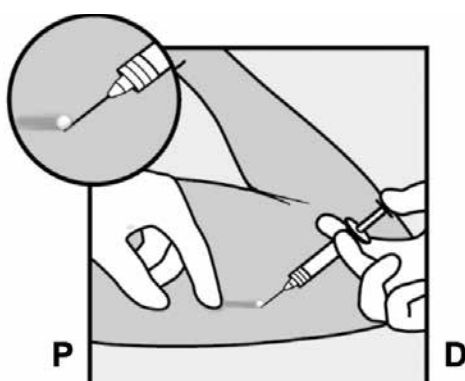


Figura 12

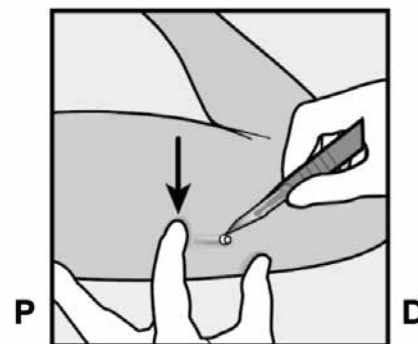


Figura 13

**P, prossimale (verso la spalla);
D, distale (verso il gomito)**

- L'estremità dell'impianto deve fuoriuscire dall'incisione. Se ciò non accade, spingere delicatamente l'impianto verso l'incisione fino a che sia visibile l'estremità. Afferrare l'impianto con una pinza e, se possibile, rimuovere l'impianto (Figura 14). Se necessario, rimuovere delicatamente il tessuto aderente dall'estremità dell'impianto mediante una dissezione per via smussa. Se, a seguito della dissezione per via smussa, l'estremità dell'impianto non è esposta, praticare un'incisione nel tessuto fibrotico e poi rimuovere l'impianto con una pinza (Figure 15 e 16).

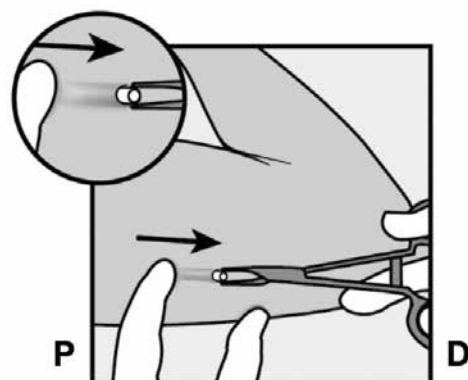


Figura 14

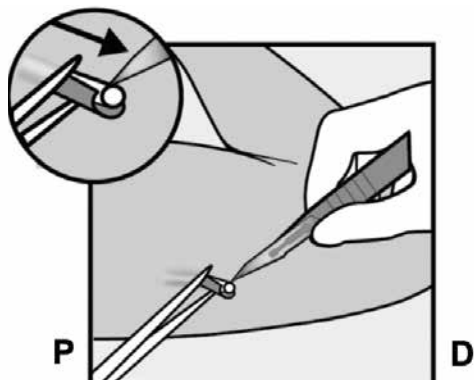


Figura 15

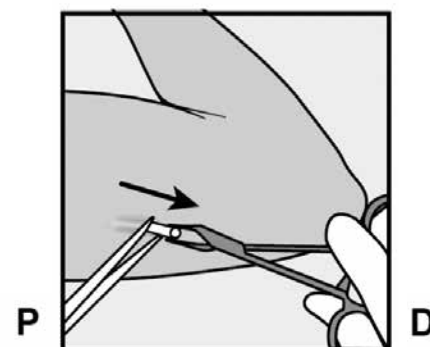


Figura 16

- Se l'estremità dell'impianto non fosse visibile dall'incisione, inserire delicatamente una pinza (preferibilmente una pinza "mosquito" curva, con le estremità rivolte verso l'alto) superficialmente nell'incisione (Figura 17).
- Afferrare delicatamente l'impianto e quindi passare la pinza nell'altra mano (Figura 18).
- Con un secondo paio di pinze sezionare attentamente il tessuto circostante l'impianto e afferrare l'impianto (Figura 19). L'impianto può quindi essere rimosso.
- **Se non è possibile afferrare l'impianto, interrompere la procedura e indirizzare la paziente ad un operatore sanitario esperto nelle rimozioni complesse o contattare il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio MSD Italia S.r.l. Via Vitorchiano n.151, 00189 Roma, Tel. +39 06 361911.**

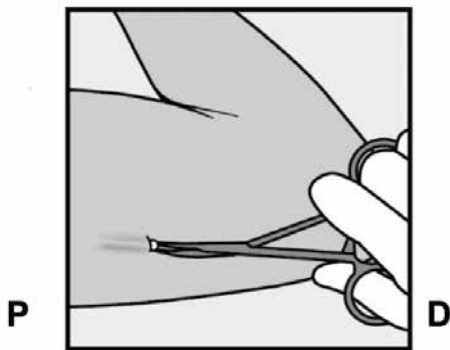


Figura 17

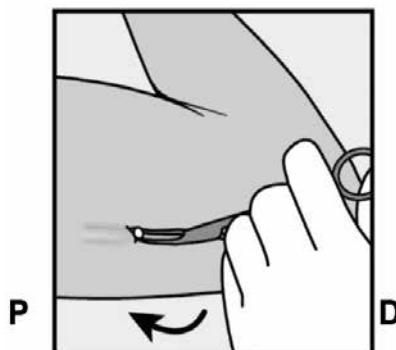


Figura 18

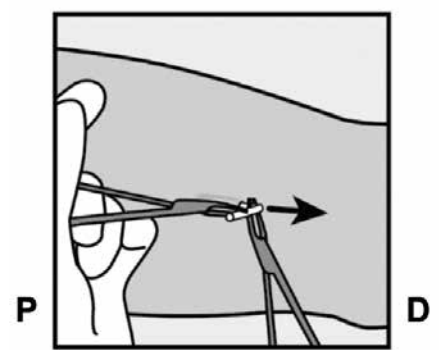


Figura 19

- Avere conferma che l'intero bastoncino, lungo 4 cm, sia stato rimosso misurando la sua lunghezza. Ci sono state segnalazioni di impianti rotti mentre erano inseriti nel braccio della paziente. In alcuni casi, è stata segnalata una rimozione difficile dell'impianto rotto. Se viene rimosso un impianto parziale (minore di 4 cm), la restante porzione deve essere rimossa seguendo le istruzioni in questo paragrafo.
- Se la donna vuole continuare a usare Nexplanon, un nuovo impianto può essere inserito immediatamente dopo la rimozione del vecchio, usando la stessa incisione, purché il sito sia nella posizione corretta (Paragrafo 4.2 Come sostituire Nexplanon).
- Dopo la rimozione dell'impianto, chiudere l'incisione con un adesivo sterile per la chiusura della ferita.
- Applicare una garza sterile con un bendaggio a pressione per minimizzare la contusione. La donna può rimuovere il bendaggio a pressione dopo 24 ore e l'adesivo sterile per la chiusura della ferita dopo 3-5 giorni.

Localizzazione e rimozione di un impianto non palpabile

Sono stati riportati episodi occasionali di migrazione dell'impianto; solitamente si verificano movimenti minimi rispetto alla posizione originale (vedere anche paragrafo 4.4), ma è possibile che in conseguenza di ciò l'impianto non sia palpabile nella posizione in cui era stato inserito. Un impianto inserito in profondità o migrato può risultare non palpabile e rendere pertanto necessario il ricorso a procedure di diagnostica per immagini per la localizzazione, come di seguito descritto.

Un impianto non palpabile deve essere sempre localizzato prima di tentarne la rimozione. Poiché l'impianto è radiopaco, i metodi disponibili per localizzarlo includono la radiografia bidimensionale e la tomografia computerizzata (TC). È possibile l'uso dell'ecografia con trasduttore lineare ad alta frequenza (10 MHz o superiore) o della risonanza magnetica (RM). Dopo che è stato localizzato nel braccio, l'impianto deve essere rimosso da un operatore sanitario esperto nella rimozione di impianti posizionati in profondità e con familiarità nell'anatomia del braccio. Deve essere preso in considerazione l'utilizzo della guida ecografica durante la rimozione.

Se non si riesce a localizzare l'impianto nel braccio dopo avere effettuato tutti i necessari tentativi, valutare il ricorso a tecniche di diagnostica per immagini al torace poiché sono stati riportati casi estremamente rari di migrazione nel sistema vascolare polmonare. Se l'impianto viene localizzato nel torace, per la rimozione può essere necessario attuare procedure chirurgiche o endovascolari; è opportuno richiedere la consulenza di operatori sanitari che abbiano familiarità con l'anatomia toracica.

Se, in qualsiasi momento, questi metodi di diagnostica per immagini non permettessero di localizzare l'impianto, è possibile determinare il livello ematico di etonogestrel al fine di verificare la presenza dell'impianto. Contattare il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio per ulteriori istruzioni.

Se l'impianto migra all'interno del braccio, la rimozione può richiedere una procedura chirurgica minore con un'incisione più estesa o una procedura chirurgica in sala operatoria. La rimozione degli impianti inseriti in profondità deve essere effettuata con cautela al fine di aiutare a prevenire danni alle strutture neurali o vascolari più profonde del braccio.

Gli impianti non palpabili e inseriti in profondità devono essere rimossi da operatori sanitari che hanno familiarità con l'anatomia del braccio e la rimozione degli impianti inseriti in profondità.

È rigorosamente sconsigliata una chirurgia esplorativa senza conoscere l'esatta posizione dell'impianto.

Contattare il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio per ulteriori istruzioni.

Come sostituire Nexplanon

La sostituzione immediata può essere fatta dopo la rimozione del precedente impianto ed è simile alla procedura di inserimento descritta al paragrafo 4.2 Come inserire Nexplanon.

Il nuovo impianto può essere inserito nello stesso braccio e attraverso la stessa incisione da cui è stato rimosso il precedente impianto, purché il sito sia nella posizione corretta, cioè 8-10 cm dall'epicondilo mediale dell'omero e 3-5 cm posteriore (sotto) al solco (vedere paragrafo 4.2 Come inserire Nexplanon). Se si usa la stessa incisione per inserire un nuovo impianto, anestetizzare il sito di inserimento iniettando un anestetico (ad es., 2 mL di lidocaina (1 %)) appena sotto la pelle iniziando dall'incisione di rimozione lungo il "canale di inserimento" e seguire le successive fasi delle istruzioni di inserimento.

4.3 Controindicazioni

- Disturbo tromboembolico venoso in atto.
- Neoplasie maligne, accertate o sospette, sensibili agli steroidi sessuali.
- Presenza o storia di tumori al fegato (benigni o maligni).

- Presenza o storia di severa malattia epatica a condizione che i parametri di funzione epatica non siano tornati alla normalità.
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Qualora sia presente una qualunque delle condizioni/fattori di rischio di seguito indicati, i benefici dell'uso di un progestinico devono essere soppesati rispetto ai possibili rischi per ciascuna donna e discussi con la donna prima che decida di iniziare il trattamento con Nexplanon. La donna deve contattare il proprio operatore sanitario in caso di aggravamento, esacerbazione o prima comparsa di una qualunque di queste condizioni. L'operatore sanitario deve allora decidere se l'impiego di Nexplanon debba essere sospeso.

Carcinoma della mammella

Il rischio di cancro della mammella aumenta in genere con il progredire dell'età. Durante l'uso di contraccettivi orali (combinati), il rischio di avere diagnosticato un cancro della mammella è leggermente aumentato. Questo aumentato rischio scompare gradualmente nei 10 anni successivi all'interruzione dell'uso del contraccettivo orale e non dipende dalla durata di impiego, ma dall'età della donna nel momento in cui assumeva il contraccettivo orale. Il numero atteso di casi diagnosticati per 10.000 donne che usano contraccettivi orali combinati (fino a 10 anni dopo la sospensione del trattamento) rispetto alle donne che non hanno mai usato contraccettivi orali nello stesso periodo di tempo, è stato così calcolato nei rispettivi gruppi di età: 4,5/4 (16-19 anni), 17,5/16 (20-24 anni), 48,7/44 (25-29 anni), 110/100 (30-34 anni), 180/160 (35-39 anni) e 260/230 (40-44 anni). Il rischio nelle donne che usano metodi contraccettivi a base di solo progestinico è verosimilmente di entità simile a quello associato all'assunzione dei contraccettivi orali combinati. Tuttavia, per questi metodi, l'evidenza è meno conclusiva. L'aumentato rischio associato ai contraccettivi orali è basso rispetto al rischio di avere diagnosticato un cancro della mammella nel corso della vita. I casi di cancro della mammella diagnosticati nelle donne che usano contraccettivi orali tendono a essere meno avanzati rispetto a quelli riscontrati nelle donne che non hanno usato contraccettivi orali. L'aumentato rischio osservato nelle donne che usano contraccettivi orali può essere dovuto a una più precoce diagnosi, agli effetti biologici dei contraccettivi orali o a una combinazione di entrambi i fattori.

Malattia del fegato

In presenza di disturbi acuti o cronici della funzione epatica la donna deve essere invitata a rivolgersi ad uno specialista per esame e consulenza.

Eventi trombotici ed altri eventi vascolari

Studi epidemiologici hanno evidenziato un'associazione tra l'uso di contraccettivi orali combinati (estrogeno + progestinico) e un'aumentata incidenza di tromboembolia venosa (TEV, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) e tromboembolia arteriosa (TEA, infarto del miocardio e ictus ischemico). La rilevanza clinica di queste evidenze per etonogestrel (il metabolita biologicamente attivo di desogestrel) usato come contraccettivo a base di solo progestinico in assenza della componente estrogenica, è sconosciuta.

Dati epidemiologici limitati non suggeriscono un aumentato rischio di TEV o TEA nelle donne che usano l'impianto; tuttavia, ci sono state segnalazioni postmarketing di TEV e TEA nelle donne che usano impianti a base di etonogestrel. Si raccomanda di valutare i fattori di rischio che notoriamente aumentano il rischio di TEV e TEA.

Le donne con storia di disturbi tromboembolici devono essere avvisate della possibilità di ricomparsa dei disturbi. Si deve rimuovere l'impianto in caso di trombosi. La rimozione dell'impianto deve essere presa in considerazione anche in caso di immobilizzazione prolungata conseguente a intervento chirurgico o malattia.

Pressione arteriosa elevata

Se, durante l'uso di Nexplanon, dovesse svilupparsi una ipertensione sostenuta o se un significativo aumento della pressione arteriosa non dovesse rispondere adeguatamente a una terapia antipertensiva, l'uso di Nexplanon deve essere interrotto.

Effetto metabolico sui carboidrati

L'uso di contraccettivi a base di progestinico può influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio. Pertanto, le donne affette da diabete devono essere attentamente controllate durante i primi mesi di impiego di Nexplanon.

Cloasma

Può occasionalmente comparire cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante l'uso di Nexplanon.

Peso corporeo

L'effetto contraccettivo di Nexplanon è correlato al livello plasmatico di etonogestrel che sono inversamente correlati al peso corporeo e diminuiscono nel tempo, dopo l'inserimento. L'esperienza clinica nelle donne in sovrappeso al terzo anno di impiego è limitata. Pertanto non si può escludere che, in queste donne, l'effetto contraccettivo nel corso del terzo anno di impiego possa essere minore di quello nelle donne normopeso. Perciò, nelle donne in sovrappeso, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione una sostituzione più precoce dell'impianto.

Complicazioni di inserimento

Sono stati riportati casi di migrazione dell'impianto all'interno del braccio dal sito di inserimento, che possono essere correlati a un inserimento in profondità (vedere paragrafo 4.2 Come inserire Nexplanon) o a forze esterne (ad es., manipolazione dell'impianto o sport da contatto). Successivamente all'immissione in commercio sono stati inoltre riportati casi rari di impianti localizzati all'interno dei vasi del braccio e dell'arteria polmonare, che possono essere correlati ad inserimenti in profondità o ad inserimento intravascolare. Nell'eventualità di una migrazione dell'impianto all'interno del braccio dal sito di inserimento, la sua localizzazione può essere più difficile e la rimozione può richiedere una procedura chirurgica minore con un'incisione più estesa o una procedura chirurgica in sala operatoria. Nell'eventualità di una migrazione dell'impianto all'interno dell'arteria polmonare, la rimozione può richiedere l'attuazione di procedure endovascolari o chirurgiche (vedere paragrafo 4.2 Come rimuovere Nexplanon). Se, in qualsiasi momento, l'impianto non risultasse palpabile, esso deve essere localizzato ed è raccomandata la rimozione non appena opportuno dal punto di vista medico. Se l'impianto non viene rimosso, la contraccezione e il rischio di effetti indesiderati correlati al progestinico possono continuare oltre il tempo desiderato dalla donna. Può verificarsi espulsione specialmente se l'impianto non è inserito secondo le istruzioni riportate al paragrafo 4.2 Come inserire Nexplanon, o come conseguenza di una infiammazione locale.

Cisti ovariche

Con tutti i contraccettivi ormonali a basso dosaggio si verifica sviluppo follicolare e occasionalmente, il follicolo può continuare a crescere oltre le dimensioni attese in un ciclo normale. Di norma, questi follicoli ingrossati scompaiono spontaneamente. Spesso essi sono asintomatici; in alcuni casi sono associati a lieve dolore addominale. Raramente è richiesto un intervento chirurgico.

Gravidanze ectopiche

Con i contraccettivi tradizionali a base di solo progestinico la protezione nei confronti delle gravidanze ectopiche non è altrettanto buona come con i

contraccettivi orali combinati ed è stata associata alla frequente comparsa di ovulazioni durante l'uso di questi metodi. Nonostante il fatto che Nexplanon inibisca l'ovulazione, qualora la donna presenti amenorrea o dolore addominale, nella diagnosi differenziale si deve tenere conto dell'eventualità di una gravidanza ectopica.

Disturbi psichiatrici

L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.

Altre condizioni

Le condizioni di seguito elencate sono state riportate sia durante la gravidanza sia durante l'uso di steroidi sessuali, ma non è stata stabilita un'associazione con l'uso di progestinici: ittero e/o prurito correlato a colestasi; formazione di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome uremica emolitica; corea di Sydenham; herpes gestationis; perdita dell'udito conseguente a otosclerosi e angioedema (ereditario).

Esame/consulto medico

Prima di iniziare o riprendere l'impiego di Nexplanon, deve essere raccolta una completa storia medica (compresa la storia medica familiare) ed esclusa una gravidanza. Deve essere misurata la pressione arteriosa ed eseguito un esame fisico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda che la donna torni per un controllo medico tre mesi dopo l'inserimento di Nexplanon. Nel corso del controllo si deve misurare la pressione arteriosa e si deve chiedere alla donna se ha dubbi o lamentele o ha avuto un qualsiasi effetto indesiderato. La frequenza e la natura dei successivi controlli medici periodici devono essere adattate individualmente e guidate dal giudizio clinico. L'impianto deve essere palpato ad ogni visita di controllo. La donna deve essere istruita a contattare il medico il prima possibile se non riesce a palpare l'impianto in qualsiasi momento tra un controllo medico e l'altro.

Si deve informare la donna che Nexplanon non protegge nei confronti dell'infezione da HIV (AIDS) e di altre malattie a trasmissione sessuale.

Riduzione dell'efficacia con medicinali concomitanti

L'efficacia di Nexplanon può essere ridotta in caso di concomitante impiego di medicinali che diminuiscono la concentrazione plasmatica di etonogestrel (vedere paragrafo 4.5).

Cambiamenti nelle caratteristiche del sanguinamento mestruale

Durante l'uso di Nexplanon, è probabile che la donna noti dei cambiamenti nelle caratteristiche del sanguinamento mestruale che non sono prevedibili in anticipo. Questi possono includere la presenza di sanguinamento irregolare (assente, meno frequente, più frequente o continuo) e cambiamenti dell'intensità del sanguinamento (ridotta o aumentata) o della sua durata. Un'amenorrea è stata riferita da circa 1 donna su 5 e sempre 1 donna su 5 ha riferito sanguinamento frequente e/o prolungato. Le caratteristiche del sanguinamento che si osservano nei primi tre mesi sono ampiamente predittive di quelle che saranno le caratteristiche future in molte donne. Informazioni, consulenza e abitudine a redigere un "diario dei sanguinamenti" possono migliorare l'accettabilità del sanguinamento da parte della donna. La valutazione del sanguinamento vaginale deve essere effettuata su base appropriata e può comprendere un esame per escludere patologie ginecologiche o gravidanza.

Impianto *in situ* rotto o piegato

Ci sono state segnalazioni di impianti rotti o piegati mentre erano inseriti nel braccio della paziente. In base ai dati *in vitro*, quando l'impianto è rotto o piegato, il tasso di rilascio di etonogestrel può essere lievemente aumentato. Non ci si aspetta che questo cambiamento abbia degli effetti clinicamente significativi.

Quando un impianto viene rimosso, è importante rimuoverlo nella sua interezza (vedere paragrafo 4.2 Come rimuovere Nexplanon).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione di medicinali concomitanti per identificare potenziali interazioni.

Effetti di altri medicinali su Nexplanon

Possono verificarsi interazioni con farmaci induttori degli enzimi microsomiali, che possono risultare in un'aumentata clearance degli ormoni sessuali e che possono determinare un sanguinamento mestruale e/o fallimento della contraccezione.

Gestione

L'induzione enzimatica può già essere osservata dopo pochi giorni dall'inizio del trattamento. In genere, la massima induzione enzimatica si osserva nel giro di poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia farmacologica, l'induzione enzimatica può essere mantenuta per circa 4 settimane.

Si devono informare le donne in trattamento con farmaci o prodotti a base di erbe induttori degli enzimi epatici, che l'efficacia di Nexplanon può essere ridotta. Non è necessaria la rimozione dell'impianto, ma alle donne deve essere consigliato l'uso di un metodo contraccettivo non ormonale aggiuntivo per il periodo di somministrazione concomitante del farmaco e per i 28 giorni successivi all'interruzione del farmaco per ottenere il massimo grado di protezione. In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni (principalmente con contraccettivi combinati ma occasionalmente anche con contraccettivi a base di solo progestinico incluso Nexplanon):

Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi ormonali (efficacia dei contraccettivi ormonali ridotta dall'induzione enzimatica), ad es.:

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina e medicinali per l'HIV/HCV come ritonavir, efavirenz, boceprevir, nevirapina e probabilmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e prodotti contenenti il rimedio a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Sostanze che hanno effetti variabili sulla clearance dei contraccettivi ormonali

Quando somministrati in concomitanza con contraccettivi ormonali, molte associazioni di medicinali inibitori della proteasi dell'HIV e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, incluse associazioni con inibitori dell'HCV, possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche dei progestinici, incluso etonogestrel. In alcuni casi l'effetto netto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante.

Pertanto, devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione di medicinali per l'HIV/HCV concomitanti per identificare potenziali interazioni e qualsiasi relativa raccomandazione. In caso di dubbi, deve essere usato un metodo contraccettivo di barriera aggiuntivo dalle donne in terapia con inibitori della proteasi o inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa.

Sostanze che diminuiscono la clearance dei contraccettivi ormonali (inibitori enzimatici)

La somministrazione concomitante con inibitori potenti (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina) o moderati (ad es. fluconazolo, diltiazem, eritromicina) del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni sieriche di progestinici, incluso etonogestrel.

Effetti di Nexplanon su altri medicinali

I contraccettivi ormonali possono influire sul metabolismo di alcuni altri principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (ad es., ciclosporina) o diminuire (ad es., lamotrigina).

Esami di laboratorio

I dati ottenuti con i contraccettivi orali combinati hanno mostrato che gli steroidi contraccettivi possono influire su alcuni esami di laboratorio, compresi i parametri biochimici della funzione epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli sierici delle proteine (carrier), ad es., la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipido/lipoproteiche, i parametri del metabolismo dei carboidrati e i parametri di fibrinolisi e coagulazione. Le variazioni in genere rimangono comprese nel range di normalità. Non è noto quanto ciò si applichi anche ai contraccettivi a base di solo progestinico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nexplanon non è indicato durante la gravidanza. Se dovesse instaurarsi una gravidanza durante l'uso di Nexplanon, l'impianto deve essere rimosso. Studi sugli animali hanno mostrato che dosi molto elevate di sostanze progestiniche possono provocare mascolinizzazione dei feti femmina. Ampi studi epidemiologici non hanno rivelato un aumentato rischio di difetti alla nascita in bambini nati da donne che usavano contraccettivi orali prima della gravidanza, né un effetto teratogeno nel caso in cui durante la gravidanza fosse stato usato inavvertitamente un contraccettivo orale. Benché ciò si applichi probabilmente a tutti i contraccettivi orali, non è chiaro se lo sia anche nel caso di Nexplanon.

I dati di farmacovigilanza con vari medicinali a base di etonogestrel e di desogestrel (etonogestrel è un metabolita del desogestrel) non indicano un aumentato rischio.

Allattamento

Dati clinici indicano che Nexplanon non influenza la produzione o la qualità (proteine, lattosio o contenuto in grassi) del latte materno. Tuttavia, piccole quantità di etonogestrel vengono escrete nel latte materno. Sulla base di un'ingestione giornaliera media di latte di 150 mL/kg, la dose media giornaliera di etonogestrel per bambino calcolata dopo un mese di rilascio di etonogestrel è pari a circa 27 ng/kg/die. Ciò corrisponde a circa il 2,2 % della dose giornaliera materna aggiustata per il peso e a circa lo 0,2 % della dose giornaliera materna assoluta stimata. Successivamente, la concentrazione di etonogestrel nel latte diminuisce con il tempo durante il periodo di allattamento.

Sono disponibili dati limitati a lungo termine su 38 bambini, le cui madri hanno avuto un impianto inserito dalla settimana 4 alla settimana 8 successive al parto. Erano allattati al seno per un periodo medio di 14 mesi e seguiti fino a 36 mesi di età. La valutazione della crescita e dello sviluppo fisico e psicomotorio non ha mostrato alcuna differenza rispetto a neonati allattati le cui madri usavano un dispositivo intrauterino (IUD) (n=33). Tuttavia, sviluppo e crescita del bambino devono essere attentamente seguiti. Sulla base dei dati disponibili, Nexplanon può essere usato durante l'allattamento e deve essere inserito dopo la settimana 4 dal parto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base del profilo farmacodinamico, è prevedibile che Nexplanon non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Durante l'uso di Nexplanon, è probabile che la donna noti dei cambiamenti nelle caratteristiche del sanguinamento mestruale che non sono prevedibili in anticipo. Questi possono includere la presenza di sanguinamento irregolare (assente, meno frequente, più frequente o continuo) e cambiamenti dell'intensità del sanguinamento (ridotta o aumentata) o della sua durata. Un'amenorrea è stata riferita da circa 1 donna su 5 e sempre 1 donna su 5 ha riferito sanguinamento frequente e/o prolungato. Occasionalmente, è stato riferito un sanguinamento abbondante. Negli studi clinici i cambiamenti del sanguinamento hanno rappresentato la più comune ragione di interruzione del trattamento (11 % circa). Le caratteristiche del sanguinamento che si osservano nei primi tre mesi sono ampiamente predittive di quelle che saranno le caratteristiche future in molte donne.

Effetti indesiderati con una possibile correlazione, riportati negli studi clinici, sono stati elencati nella seguente tabella:

Reazione avversa nella terminologia MedDRA ¹			
Classificazione per sistemi ed organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)
Infezioni ed infestazioni	infezione della vagina		faringite, rinite, infezione delle vie urinarie
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		appetito aumentato	
Disturbi psichiatrici		labilità affettiva, umore depresso, nervosismo, libido diminuita	ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso	cefalea	capogiro	emicrania, sonnolenza
Patologie vascolari		vampata di calore	
Patologie gastrointestinali		dolore addominale, nausea, flatulenza	vomito, stipsi, diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	acne	alopecia	ipertricosi, eruzione cutanea, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			dolore dorsale, artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie			disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	dolorabilità mammaria, dolore mammario, mestruazioni irregolari	dismenorrea, cisti ovarica	secrezione genitale, fastidio vulvovaginale, galattorrea, aumento di volume mammario, prurito genitale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		dolore nel sito d'impianto, reazione in sede di impianto, affaticamento, malattia simil-influenzale, dolore	piressia, edema
Esami diagnostici	peso aumentato	peso diminuito	

¹È elencato il termine MedDRA (versione 10.1) più appropriato per descrivere una certa reazione avversa. Non sono elencati sinonimi o condizioni correlate, ma sono comunque da prendere in considerazione.

Durante la sorveglianza successiva alla commercializzazione, è stato osservato, in rari casi, un rialzo clinicamente rilevante della pressione arteriosa. È stata riportata anche seborrea. Possono manifestarsi reazioni anafilattiche, orticaria, angioedema, aggravamento di angioedema e/o aggravamento di angioedema ereditario. L'inserimento o la rimozione dell'impianto possono causare contusione, compreso ematoma in alcuni casi, lieve irritazione locale, dolore o sensazione di prurito.

Può verificarsi fibrosi al sito di impianto, può formarsi una cicatrice o un ascesso. Possono verificarsi parestesia o eventi simili alla parestesia. Sono stati riportati casi di espulsione o migrazione dell'impianto, inclusi rari episodi di migrazione nella parete toracica. In casi rari, gli impianti sono stati rinvenuti all'interno di strutture vascolari, inclusa l'arteria polmonare. In alcuni casi di impianti rinvenuti nell'arteria polmonare sono stati riferiti dolore toracico e/o disturbi respiratori (come dispnea, tosse, emottisi); altri casi sono stati descritti come asintomatici (vedere paragrafo 4.4). Se le istruzioni non vengono seguite (vedere paragrafo 4.2) possono verificarsi inserimenti non corretti, localizzazioni difficili e rimozioni difficili dell'impianto. Può essere necessario un intervento chirurgico per la rimozione dell'impianto.

In rare occasioni sono state riferite gravidanze ectopiche (vedere paragrafo 4.4).

Nelle donne che usano contraccettivi (orali combinati) sono stati riportati diversi effetti indesiderati (gravi). Questi includono disturbi tromboembolici venosi, disturbi tromboembolici arteriosi, tumori ormono-dipendenti (ad es. carcinomi epatico e mammario) e cloasma, alcuni di questi sono illustrati più dettagliatamente nel paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego".

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Un impianto deve essere sempre rimosso prima che ne venga inserito uno nuovo. Non sono disponibili dati sul sovradosaggio con etonogestrel. Non sono stati segnalati effetti deleteri gravi conseguenti a sovradosaggio da contraccettivi in generale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Contraccettivi ormonali per uso sistemico, progestinici, codice ATC: G03AC08

Meccanismo d'azione

Nexplanon è un impianto per uso sottocutaneo non biodegradabile, radiopaco, contenente etonogestrel, precaricato in un applicatore sterile e monouso. Etonogestrel è il metabolita biologicamente attivo del desogestrel, un progestinico ampiamente usato nei contraccettivi orali. È strutturalmente derivato dal 19-nortestosterone e si lega con elevata affinità ai recettori del progesterone negli organi bersaglio. L'effetto contraccettivo di etonogestrel è ottenuto principalmente per inibizione dell'ovulazione. Non sono state osservate ovulazioni nei primi due anni di uso dell'impianto e solo raramente, nel terzo anno. Oltre all'inibizione dell'ovulazione, etonogestrel provoca anche cambiamenti del muco cervicale che impediscono il passaggio degli spermatozoi.

Efficacia e sicurezza clinica

Gli studi clinici sono stati condotti nelle donne di età compresa tra 18 e 40 anni. Sebbene non sia stato effettuato un confronto diretto, l'efficacia contraccettiva è apparsa almeno confrontabile a quella nota per i contraccettivi orali combinati. Nel corso degli studi clinici non sono state osservate gravidanze durante i 35.057 cicli di esposizione; il Pearl index osservato è stato pari a 0,00 (intervalli di confidenza al 95%: 0,00-0,14). Tuttavia, bisogna tenere in considerazione che nella pratica nessun metodo può essere considerato efficace al 100 %. L'elevato grado di protezione nei confronti della gravidanza è raggiunto, tra gli altri motivi, perché l'azione contraccettiva di Nexplanon non dipende dalla aderenza al regime di dosaggio effettuata dalla donna. L'azione contraccettiva di etonogestrel è reversibile, il che è evidente da un rapido ritorno del ciclo mestruale normale dopo la rimozione dell'impianto. Sebbene etonogestrel inibisca l'ovulazione, l'attività ovarica non è completamente soppressa. Le concentrazioni medie di estradiolo rimangono al di sopra dei livelli osservati nella prima fase follicolare. In uno studio della durata di due anni, in cui la densità minerale ossea in 44 utilizzatrici è stata paragonata a quella di un gruppo di controllo di 29 donne utilizzatrici di dispositivi intrauterini (IUD), non sono stati osservati effetti avversi sulla massa ossea. Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sul metabolismo lipidico. L'uso di contraccettivi a base di progestinici può influenzare la resistenza all'insulina e la tolleranza al glucosio. Studi clinici indicano inoltre che le donne che usano Nexplanon spesso hanno sanguinamenti mestruali meno dolorosi (dismenorrea).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo l'inserimento dell'impianto, etonogestrel è rapidamente assorbito nella circolazione. Concentrazioni inibenti l'ovulazione sono raggiunte entro 1 giorno. Le concentrazioni sieriche massime (tra 472 e 1.270 pg/mL) sono raggiunte in 1–13 giorni. Il tasso di rilascio dall'impianto diminuisce nel tempo. Di conseguenza, le concentrazioni sieriche diminuiscono rapidamente nel corso dei primissimi mesi. Entro la fine del primo anno, si misura una concentrazione media di circa 200 pg/mL (range 150-261 pg/mL) che lentamente diminuisce a 156 pg/mL (range 111-202 pg/mL) entro la fine del terzo anno. Le variazioni osservate nelle concentrazioni sieriche possono essere in parte attribuite alle differenze nel peso corporeo.

Distribuzione

Etonogestrel è legato alle proteine sieriche nella misura del 95,5-99 %, soprattutto ad albumina e, in misura minore, alla globulina legante gli ormoni sessuali. I volumi di distribuzione centrale e totale sono rispettivamente di 27 L e 220 L, e variano ampiamente durante l'uso di Nexplanon.

Biotrasformazione

Etonogestrel viene sottoposto a idrossilazione e riduzione. I metaboliti sono coniugati a solfati e glucuronidi. Studi sugli animali dimostrano che probabilmente il circolo enteroepatico non contribuisce all'attività progestinica di etonogestrel.

Eliminazione

Dopo somministrazione endovenosa di etonogestrel, l'emivita media di eliminazione è di circa 25 ore e la clearance sierica di circa 7,5 L/ora. Sia la clearance, sia l'emivita di eliminazione rimangono costanti durante il periodo di trattamento. L'escrezione di etonogestrel e dei suoi metaboliti, come steroidi liberi o coniugati, avviene attraverso urine e feci (rapporto 1,5:1). Dopo l'inserimento nelle donne che allattano, etonogestrel è escreto nel latte materno con un rapporto latte/siero di 0,44-0,50 durante i primi quattro mesi. Nelle donne che allattano, il trasferimento medio di etonogestrel al neonato è pari a circa 0,2 % della dose giornaliera materna assoluta di etonogestrel stimata (2,2 % quando i valori sono normalizzati per kg di peso corporeo). Le concentrazioni mostrano una graduale e statisticamente significativa diminuzione nel tempo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi tossicologici non hanno rivelato alcun effetto diverso da quelli prevedibili sulla base delle proprietà ormonali di etonogestrel, indipendentemente dalla via di somministrazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Impianto

Nucleo: copolimero etilene vinilacetato (28 % vinilacetato, 43 mg) solfato di bario (15 mg) magnesio stearato (0,1 mg).

Rivestimento: copolimero etilene vinilacetato (15 % vinilacetato, 15 mg).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

5 anni

Nexplanon non deve essere inserito dopo la data di scadenza indicata sul confezionamento primario.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Conservare nel blister originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il blister contiene un impianto (4 cm di lunghezza e 2 mm di diametro) che è precaricato nell'ago di acciaio inossidabile di un applicatore pronto per l'uso, monouso e sterile. L'applicatore contenente l'impianto è confezionato in un blister costituito da glicole di polietilene tereftalato (PETG) trasparente sigillato con uno strato di polietilene ad alta densità (HDPE). Il contenuto del blister è sterile se la confezione non è danneggiata o aperta.

Confezioni: scatola di cartone con 1 blister, scatola di cartone con 5 blister.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere paragrafo 4.2.

L'applicatore è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l.

Via Vitorchiano, 151

00189 Roma

Tel.: +39 06 361911

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 034352017 – 1 impianto

A.I.C. n. 034352029 – 5 impianti

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: dicembre 2000

Data del rinnovo più recente: ottobre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>



www.msdsalute.it
www.msd-italia.it

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti in ostetricia e ginecologia (D. Lgs 219/06 Art. 93).
Classe C - Prezzo al pubblico: 1 applicatore contenente 1 impianto € 195,50

Tale prezzo potrebbe essere soggetto a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.