

Część VI: Streszczenie planu zarządzania ryzykiem

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Implanon NXT

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Implanon NXT. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu Implanon NXT, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć, i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Implanon NXT.

Charakterystyka produktu leczniczego Implanon NXT i ulotka dla pacjenta zawiera najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak produkt leczniczy Implanon NXT powinien być stosowany.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w aktualizacji RMP dla produktu leczniczego Implanon NXT.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Implanon NXT zarejestrowany do stosowania w antykoncepcji (patrz Charakterystyka produktu leczniczego w celu uzyskania pełnych wskazań). Produkt leczniczy zawiera etonogestrol jako substancję czynną, zakładany jest podskórnie.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i aktywności jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub dalszego jego scharakteryzowania

Istotne ryzyka produktu leczniczego Implanon NXT, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiającymi lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Implanon NXT wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- Specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności, zalecenia odnoszące się do prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta, w charakterystyce produktu leczniczego przeznaczonej dla osób wykonujących zawody medyczne;
- Ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające jego właściwe stosowanie;
- Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób w jaki pacjent nabywa lek (np. z lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

W przypadku produktu leczniczego Implanon NXT powyższe działania są uzupełniane dodatkowymi środkami minimalizacji ryzyka ustalonymi dla konkretnych istotnych zagrożeń wymienionych poniżej.

W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Działania te stanowią rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Implanon NXT to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie podawany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu Implanon NXT. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

Tabela II.A.1 Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	• Zdarzenia związane z założeniem i usunięciem implantu (ang. IRRs) • Nieprawidłowe założenie • Przemieszczenie się implantu (włączając wewnątrznaczyniowe przemieszczenie) • Utrudniona lokalizacja • Utrudnione usunięcie
Istotne potencjalne ryzyka	• Żylne incydenty zakrzepowo-zatorowe • Incydenty naczyniowo-mózgowe • Rak piersi
Brakujące informacje	Brak

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Tabela II.B.1 Istotne zidentyfikowane ryzyko: zdarzenia związane z założeniem i usunięciem implantu - nieprawidłowe założenie, przemieszczenie się implantu (włączając wewnątrznaczyniowe przemieszczenie), utrudniona lokalizacja, utrudnione usunięcie

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Implant z etonogestolem (ENG) nieprzepuszczający promieniowania rentgenowskiego zakładany jest przy użyciu aplikatora nowej generacji NGIA. Aplikator NGIA został zaprojektowany z myślą o dodatkowym ułatwieniu prawidłowego założenia implantu. Właściwości aplikatora nowej generacji NGIA oceniano w badaniu P05702 (wcześniej badanie Organon numer 34530). Wyniki tej oceny podsumowano poniżej. - Właściwości aplikatora nowej generacji NGIA oceniano w badaniu P05702 (wcześniej badanie Organon numer 34530).
--	--

	- Przy użyciu aplikatora nowej generacji NGIA założono w sumie 301 implantów. Procedury założenia implantu wykonywane były zarówno przez doświadczonych (n=11), jak i niedoświadczonych badaczy (n=12). Niedoświadczonymi badaczami były osoby, które w ciągu ostatniego roku założyły nie więcej niż 10 implantów z etonogestolem (ENG). Doświadczonymi badaczami były osoby, które w ciągu ostatniego roku założyły więcej niż 10 implantów. Procedurę założenia implantu uznano za łatwą w 98,0% przypadków. W sześciu z 301 przypadkach założenia implantu (2%) procedura została uznana za trudną przez 3 badaczy niemających doświadczenia z implantami z etonogestolem (ENG). Zgłoszonymi powodami trudności były problem z wkłuciem i (lub) wprowadzeniem igły pod skórę lub fakt wykonania procedury założenia jako jednej z pierwszych. - Trudności w nakłuciu skóry lub powierzchownym przesunięciu igły płytko w tkankę podskórną zgłoszono odpowiednio w 14 (4,7%) i 27 (9,0%) przypadkach założeń implantu, przy czym nie stwierdzono żadnych różnic między badaczami doświadczonymi i niedoświadczonymi. W 4 ośrodkach (2 badaczy niedoświadczonych i 2 doświadczonych) nakłucie wykonano pod kątem ≥ 45 stopni w 24 procedurach (8,0%) założeń implantu. Trudności z odblokowaniem fioletowego suwaka odnotowano podczas 2 (0,7%) procedur założenia implantu. Według badaczy, 2 implanty zostały założone nieprawidłowo, to znaczy zbyt głęboko, ale w obydwu przypadkach nadal był wyczuwalny palpacyjnie. U 66,8% pacjentek implant został założony nad bruzdą przyśrodkową mięśnia dwugłowego, u 20,6% nad mięśniem dwugłowym ramienia, a u ponad 12,6% kobiet nad mięśniem trójęgłowym ramienia. - W 2 przypadkach na 301 założeń zgłoszono częściowe wysunięcie się implantu z kanału nakłucia tuż po założeniu. Wyniki kontroli technicznej wskazywały na to, że igła nie została wkłuta w całości. - U 1 pacjentki nastąpiło samoistne wydostanie się implantu i implant został usunięty po 15 dniach. Badacz stwierdził, że implant został założony śródskórnym, a nie podskórnym (tzn. zbyt płytko). - Oprócz badań klinicznych, bezpieczeństwo stosowania implantu z etonogestolem (ENG) (nieprzepuszczającego promieniowania rentgenowskiego) i aplikatora NGIA oceniano w przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych prospektywnym badaniu obserwacyjnym NORA (Nexplanon^a Observation Risk Assessment) w ramach zobowiązania porejestacyjnego wymaganego przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. Food & Drug Administration, FDA) [Ref. 5.3.6: 04WCMG]. Poniżej podsumowano wyniki dotyczące incydentów związanych z założeniem i usunięciem implantu. - Osiemdziesiąt procent przedstawicieli fachowego personelu medycznego założyło implant z ENG u ponad 97% spośród 7364
--	--

^a Nexplanon to nazwa własna w Stanach Zjednoczonych implantu z etonogestolem (ENG) nieprzepuszczającego promieniowania rentgenowskiego.

	uczestniczek badań bez żadnych trudności lub incydentów związanych z założeniem. – Odsetek przypadków nieprawidłowego założenia implantu (tj. niewprowadzenia, częściowego wprowadzenia lub wprowadzenia zbyt głęboko) był niski i stanowił 1,2% wszystkich procedur założenia, czyli 12,6 zdarzenia na 1000 procedur. Po wyłączeniu jednego przypadku odstającego od pozostałych obserwacji (1 lekarz zgłosił 40% przypadków głębokiego wprowadzenia) odsetek przypadków nieprawidłowego założenia implantu zmniejszył się do 0,9% wszystkich procedur założenia, czyli 9,2 incydenty na 1000 procedur. – Nieprawidłowe założenia implantu obejmowały: ○ jeden (początkowo) nierozpoznany przypadek niewprowadzenia implantu (skutkujący zająciem w ciążę); ○ 27 przypadków wprowadzenia częściowego (0,4% wszystkich procedur założenia); ○ 65 przypadków głębokiego wprowadzenia^b (0,9% wszystkich procedur założenia; wartość zmniejszona do 0,5% po wyłączeniu jednego przypadku odstającego od pozostałych obserwacji, czyli 26 przypadków głębokiego wprowadzenia zgłoszonych przez jedną osobę). Większość przypadków głębokiego wprowadzenia implantu dotyczyła osób, które zgłosiły wyczuwalny palpacyjnie implant w chwili jego wprowadzenia; w 6 spośród 65 zgłoszonych przypadków głębokiego wprowadzenia implant był niewyczuwalny palpacyjnie w chwili jego wprowadzenia. ▪ Po przeprowadzeniu dodatkowej oceny 26 przypadków zgłoszonych przez jednego badacza (po wydaniu końcowego raportu z badania) wykazano, że wszystkie implanty zostały opisane jako przylegające do tkanki powięzi bezpośrednio po procedurze założenia (7 założeń implantu) lub gdy implant był później lokalizowany/usuwany (19 założeń implantu). Wszystkie 26 implantów zgłoszonych jako głęboko wprowadzone były wyczuwalne metodą palpacyjną bezpośrednio po procedurze założenia. ▪ Dane dotyczące usunięcia implantu były dostępne w 24 spośród tych 26 przypadków. Wszystkie 24 implanty były wyczuwalne metodą palpacyjną w momencie ich lokalizacji/usuwania i wszystkie zostały skutecznie usunięte. Jeden inny implant nadal znajdował się w ramieniu pacjentki w czasie zamykania badania; nie wiadomo, czy ten implant został usunięty. Informacje dotyczące usunięcia tego ostatniego głęboko wprowadzonego implantu były niedostępne. ▪ Żadna z 26 pacjentek, które zgłosiły implant głęboko wprowadzony przez jednego badacza, nie skarżyła się na występowanie istotnych zdarzeń w ramieniu z założonym implantem od czasu rozpoczęcia obserwacji (tj. bezpośrednio po założeniu), w okresie obserwacji kontrolnej ani po usunięciu implantu (tj. 6 miesięcy po jego usunięciu). ▪ Powody usunięcia implantu są znane w 20 spośród
--	--

^b Głębokie wprowadzenie zdefiniowano jako uszkodzenie nerwu lub naczynia krwionośnego, przy czym głębokość implantu znajduje się w mięśniu lub przylega do tkanki powięziowej lub nie jest wyczuwalna przy założeniu.

	24 pacjentek, u których implant usunięto. Główne powody usunięcia implantu obejmowały pozostawienie implantu na miejscu co najmniej przez 3 lata albo problemy związane z miesiączką/krwawieniem. – Odnotowano jeden przypadek uszkodzenia nerwu lub naczynia krwionośnego (tj. krwiak) związanego z założeniem implantu zgłoszony przez przedstawiciela fachowego personelu medycznego. Zmiany ustąpiły bez następstw, a pacjentka ostatecznie zrezygnowała ze stosowania implantu Implanon NXT z powodu problemów związanych z miesiączką/krwawieniem i chęci zajścia w ciążę. Oprócz przypadków nieprawidłowego założenia implantu, przedstawiciele fachowego personelu medycznego zgłaszali inne trudności w czasie procedury zakładania implantu, przede wszystkim problemy dotyczące obsługi aplikatora. ○ Najczęściej zgłaszano problemy ze zdejmowaniem nasadki zabezpieczającej (zgłoszone przez 25 przedstawicieli fachowego personelu medycznego podczas wykonywania 93 procedur założenia implantu; częstość występowania 12,6 na 1000 procedur założenia). ○ Drugim najczęściej zgłaszanym zdarzeniem związanym z założeniem implantu (występującym w czasie 30 procedur założenia implantu; częstość występowania 4,1 na 1000 procedur założenia implantu) był problem z wprowadzeniem igły pod skórę na całą długość. ○ Problem z przesunięciem fioletowego suwaka do tyłu do oporu zgłoszono w czasie 14 procedur założenia implantu (częstość występowania 1,9 na 1000 procedur założenia implantu). ○ Problemy z odblokowaniem fioletowego suwaka zgłoszono w czasie 6 procedur założenia implantu (częstość występowania 0,8 na 1000 procedur założenia implantu). ○ Igłę widoczną po wprowadzeniu (niecałkowicie wycofaną) zgłoszono w czasie 4 procedur założenia implantu (częstość występowania 0,5 na 1000 procedur założenia implantu). ○ Wprowadzenie igły zbyt głęboko zgłoszono w czasie 2 procedur założenia implantu (częstość występowania 0,3 na 1000 procedur założenia implantu). ○ Wprowadzenie igły zbyt płytko i ukłucie się igłą (przez przedstawiciela fachowego personelu medycznego) zgłoszono w czasie 1 procedury założenia implantu (częstość występowania 0,1 na 1000 procedur założenia implantu). ○ Podczas założenia implantu występowały także inne trudności, które nie należały do wyszczególnionych wyżej kategorii, a zostały zgłoszone w czasie 29 procedur założenia implantu, takie jak: problemy z obsługą urządzenia/uwidocznieniem implantu (17 zdarzeń; częstość występowania 2,3 na 1000 procedur założenia), odczyn w miejscu założenia implantu (5 zdarzeń; częstość występowania 0,7 na 1000 procedur założenia implantu), problemy z wkłuciem igły w skórę (3 zdarzenia; częstość występowania 0,4 na 1000 procedur założenia implantu), reakcja pacjentki na procedurę założenia implantu (4 zdarzenia; częstość występowania 0,5 na 1000 procedur założenia implantu). - W momencie założenia implantu 49 pacjentek (0,7% populacji
--	--

	badanej; częstość występowania 6,7 na 1000 procedur założenia implantu) zgłosiło łącznie 54 zdarzenia związane z ramieniem, w który założono implant. ○ Zgłaszane przez pacjentki uczucie mrowienia/drętwienia palców/dłoni/ręki było jedyną dolegliwością występującą najczęściej od czasu rozpoczęcia obserwacji (tj. bezpośrednio po założeniu implantu) (2,3 przypadku na 1000 procedur założenia implantu) bezpośrednio po założeniu implantu i w okresie obserwacji kontrolnej (27,7 przypadku na 1000 procedur założenia implantu). - W okresie obserwacji kontrolnej wszelkie zgłaszane przez pacjentki zdarzenia związane z ramieniem, w który założono implant, które były powodem wizyty u lekarza, występowały z częstością wynoszącą 50,1 zdarzenia na 1000 procedur założenia implantu. - Większość zgłoszonych przez pacjentki zdarzeń związanych z założeniem implantu miała charakter przemijający. Kliniczne następstwa tych zdarzeń na ogół nie wskazywały na poważny uraz. <i>Zadowolenie użytkowników z aplikatora nowej generacji NGIA w badaniu P05702 (wcześniej badanie Organon numer 34530)</i> - Prawie wszyscy badacze byli bardzo zadowoleni z aplikatora już od pierwszego użycia. Jedna badaczka była niezadowolona po wykonaniu 4 założeń implantu, nie okazała zadowolenia ani niezadowolenia po 8 założeniach implantu, a po 12. założeniu implantu wyraziła zadowolenie z aplikatora. Powiedziała, że po kilku założeniach implantu skorygowała swoją pozycję, tzn. zamiast wykonywać procedurę na stojąco zaczęła ją wykonywać w pozycji siedzącej. Inna badaczka nie okazała zadowolenia ani niezadowolenia po wykonaniu czterech założeń implantu, ale po 8 i 12 założeniach implantu była bardzo zadowolona. Powiedziała, że po kilku założeniach implantu skorygowała swoją pozycję, tzn. zamiast wykonywać procedurę na stojąco zaczęła ją wykonywać w pozycji siedzącej. Jeszcze inny badacz nie okazał zadowolenia ani niezadowolenia po wykonaniu 4 założeń implantu, ale po 8 i 12 założeniach implantu był bardzo zadowolony. Wszyscy pozostali badacze byli bardzo zadowoleni z aplikatora już od pierwszego użycia. - Większość badaczy jako zalety aplikatora NGIA wymieniła łatwość użycia, możliwość obsługi jedną ręką i(lub) krótki czas wykonywania procedury założenia implantu. Większość stwierdziła, że nie można założyć implantu zbyt głęboko lub nieprawidłowo i że implant nie może wypaść z igły przed założeniem implantu. Według innych zaletą aplikatora jest możliwość sprawdzenia implantu w igle przed założeniem oraz chowanie się igły w całości wewnątrz aplikatora po założeniu implantu. Najczęściej wskazywano, że można byłoby poprawić takie cechy, jak uwidocznienie igły podczas procedury założenia implantu, ostrość igły i łatwość wprowadzania igły
--	--

	pod skórę. <i>Lokalizacja implantu</i> - W badaniu P05702 (wcześniej badanie Organon numer 34530) sprawdzano, czy użycie aplikatora NGIA dodatkowo ułatwia umieszczenie implantu pod skórą, przeprowadzono ocenę lokalizacji i głębokości położenia implantu podczas jego usuwania. Podczas usuwania implant znajdował się w tkance podskórnej u 290 spośród 293 pacjentek (99,0%), u których przeprowadzono ocenę lokalizacji. Jeden implant był umieszczony śródskórnie, a w przypadku 2 implantów nie określono lokalizacji. Żaden implant nie został umieszczony w mięśniu ani w powięzi mięśnia. Przed usunięciem implant znajdował się średnio (odchylenie standardowe (OS)) na głębokości 1,8 (1,06) mm. - W badaniu P05702 (wcześniej badanie Organon numer 34530) podczas usuwania implantu oceniano odległość między jego najbliższym końcem a blizną po założeniu implantu u 273 spośród 301 pacjentek. Odległość między najbliższym końcem implantu a blizną po założeniu implantu wyniosła średnio (OS) 3,9 (4,0) mm. Większość implantów była umiejscowiona proksymalnie w stosunku do blizny. <i>Lokalizacja implantu metodą palpacyjną</i> - Możliwość lokalizacji implantu metodą palpacyjną oceniano w badaniu P05702 (wcześniej badanie Organon numer 34530). U 300 spośród 301 leczonych pacjentek implant był wyraźnie wyczuwalny metodą palpacyjną po jego założeniu. W jednym przypadku implant nie był wyczuwalny bezpośrednio po założeniu i przez 12 miesięcy po założeniu z miesiącem 12 łącznie. Jednak podczas oceny przeprowadzanej w miesiącu 18, 24 i 30, a także podczas usuwania implant można było wyczuć metodą palpacyjną. Po założeniu implant był wyraźnie widoczny na dwuwymiarowych zdjęciach RTG. - Przed usunięciem implant był wyczuwalny metodą palpacyjną u 293 pacjentek (100%), u których zebrano dane dotyczące badania palpacyjnego. U 4 pacjentek nie przeprowadzono oceny sposobu metody palpacyjnej, a 4 inne utracono z obserwacji przed usunięciem implantu. - W badaniach NORA badano również wyczuwalność metodą palpacyjną. Dla 7358 z 7364 uczestników, implant był wyczuwalny metodą palpacyjną po założeniu implantu. Dla 6 implantów, które nie były wyczuwalne przez fachowy personel medyczny bezpośrednio po założeniu implantu (0,1% wszystkich procedur założenia implantu; 0,8 na 1000 założeń implantu), 3 zostały zlokalizowane za pomocą promieniowania rentgenowskiego i pozostawione <i>in situ</i>, 2 skutecznie usunięto po 16 miesiącach i 3 latach, odpowiednio, nie zgłoszono informacji dotyczących prób zlokalizowania tych implantów. Fachowy
--	--

	personel medyczny, który założył ostatni niewyczuwalny implant, nie zgłosił dalszych prób lokalizacji implantu, a informacja o usunięciu nie była dostępna. - W badaniu NORA, 18 implantów było niewyczuwalnych metodą palpacyjną w chwili usuwania (implanty u 0,4% pacjentek, u których próbowano zlokalizować implant). Jedenaście z tych implantów zlokalizowano (za pomocą promieniowania rentgenowskiego (n=2), USG (n=6), MRI (n=1) oraz metodami nieokreślonymi (n=2)) i usunięto, 1 zlokalizowano i pozostawiono <i>in situ</i>, a 6 implantów nie zlokalizowano ani nie usunięto w okresie badania. <i>Lokalizacja implantu (obrazowanie)</i> - W badaniu P05702 (wcześniej badanie Organon numer 34530) zdjęcia rentgenowskie wykonano u 63 pacjentek po założeniu implantu i u 54 pacjentek przed jego usunięciem. Wszystkie implanty były wyraźnie widoczne. - W badaniu P05720 (wcześniej badanie Organon numer 34528) implant z etonogestrolem (ENG) nieprzepuszczający promieniowania rentgenowskiego był wyraźnie widoczny na zdjęciach rentgenowskich prawie u wszystkich pacjentek po założeniu implantu i u wszystkich przed jego usunięciem. U 2 osób implant nie był wyraźnie widoczny po założeniu implantu, ale potwierdzono, że zdjęcia RTG nie były wykonane prawidłowo pod względem technicznym. <i>Migrowanie implantu</i> - Przypadki przemieszczenia się implantu z etonogestrolem (ENG) oceniano w badaniu prospektywnym, w którym wzięło udział 100 kobiet z implantami z etonogestrolem (ENG) założonymi nad mięśniem dwugłowym ramienia przez przeszkolonego przedstawiciela fachowego personelu medycznego [Ref. 5.4: 00VLS0]. Mierzono odległość od miejsca założenia do dalszego końca implantu 3 miesiące i 12 miesięcy po założeniu implantu. Wyniki wskazywały na to, że implanty z etonogestrolem (ENG) nie przemieszczają się, jeśli zostały prawidłowo założone. Jeśli implant przemieścił się, w większości przypadków (44 z 87 pacjentek) przesunął się w głąb w kierunku doogonowym. Ponadto we wszystkich przypadkach przemieszczenia implantu, poza jednym, odległość wynosiła mniej niż 2 cm. - Przemieszczanie się implantów z etonogestrolem (ENG) oceniano również w badaniu NORA. Stwierdzono 48 przypadków przemieszczenia w obrębie ramienia zgłoszonych przez przedstawicieli fachowego personelu medycznego (1,1% wszystkich pacjentek, u których przeprowadzono procedury lokalizacji i (lub) usunięcia implantu). Nie zgłoszono żadnego przypadku przemieszczenia się implantu na więcej niż kilka centymetrów od miejsca założenia w momencie lokalizacji i (lub) usuwania implantu (np. nie odnotowano żadnego zgłoszenia dotyczącego
--	---

	zlokalizowania implantu w miejscu innym niż ramię). Nie zlokalizowano żadnego implantu wewnątrz naczyń krwionośnych ramienia. <i>Usuwanie implantu</i> - W badaniu P05702 (wcześniej badanie Organon numer 34530) oceniano charakterystykę procedury usuwania implantu z etonogestolem (ENG) nieprzepuszczającego promieniowania rentgenowskiego. Wyniki tej oceny przedstawiono poniżej: ○ U 280 spośród 296 badanych pacjentek (94,6%) nie zgłoszono powikłań związanych z usuwaniem implantu. Głównym powikłaniem, jakie zgłoszono, była obecność tkanki włóknistej wokół implantu (u 4,4% pacjentek). ○ Podczas usuwania implantu nie stwierdzono żadnych nieprawidłowych zmian w miejscu założenia u 289 pacjentek (99,0%), u których przeprowadzono ocenę miejsca założenia implantu. U 3 pacjentek (1,0%) zgłoszono ból w miejscu założenia implantu, a u 1 pacjentki poza bólem odnotowano także samoistne wydostanie się implantu po 15 dniach na skutek nieprawidłowego umieszczenia implantu śródskórnie. ○ Podczas usuwania implant znajdował się w tkance podskórnej u 290 spośród 293 pacjentek (99,0%), u których przeprowadzono ocenę lokalizacji implantu. Jeden implant był umieszczony śródskórnie, a w przypadku 2 implantów nie określono ich lokalizacji. Żaden implant nie został umieszczony w mięśniu ani w powięzi mięśniowej. Przed usunięciem implant znajdował się średnio (OS) na głębokości 1,8 (1,06) mm. Odległość między najbliższym końcem implantu a blizną po założeniu wyniosła średnio (OS) 3,9 (4,0) mm. Większość implantów była umiejscowiona proksymalnie w stosunku do blizny. Wartość średnia (OS) i mediana czasu usuwania implantu wyniosła odpowiednio 119,3 (120,2) sekundy oraz 77,5 sekundy (z pominięciem czasu znieczulenia). U 4 osób procedura usuwania implantu trwała 10 minut lub dłużej, ale tylko u 1 z nich podczas usuwania implantu stwierdzono powikłania (tkanka włóknista wokół implantu). - W badaniu NORA także oceniano charakterystykę usuwania implantu z etonogestolem (ENG) nieprzepuszczającego promieniowania rentgenowskiego. Poniżej przedstawiono wyniki: ○ Przedstawiciele fachowego personelu medycznego zgłosili 73 powikłania, jakie wystąpiły w trakcie 60 procedur usunięcia implantu (13,7 na 1000 procedur usunięcia implantu). Powikłaniem najczęściej zgłaszanym było pokrycie implantu tkanką włóknistą (częstość występowania 6,6 zdarzeń na 1000 procedur usunięcia implantu). Nie odnotowano żadnego zgłoszonego przez przedstawicieli fachowego personelu medycznego przypadku uszkodzenia nerwów lub naczyń krwionośnych podczas lokalizacji lub usuwania implantu. ○ Sześciu implantów nie zlokalizowano i w związku z tym nie
--	--

	rozpoczęto procedury usuwania. W 3 przypadkach nie zlokalizowano implantów metodą ultrasonografii, nie wykonano badań rentgenowskich ani nie oznaczono stężenia hormonów. W 2 innych przypadkach przedstawiciele fachowego personelu medycznego nie określili, jakimi metodami próbowano zlokalizować implant. W jednym przypadku, gdy nie udało się zlokalizować implantu za pomocą ultrasonografii lub promieniowania rentgenowskiego, oznaczono stężenie hormonów i uzyskano ujemny wynik (tj. nie wykryto etonogestrolu (ENG)). - o Jedna spośród 5159 procedur usunięcia implantu zakończyła się niepowodzeniem, ponieważ implant umiejscowiony był głęboko w tkance mięśniowej w ramieniu i lekarz nie był w stanie usunąć go w znieczuleniu miejscowym. Implant pozostawiono na miejscu, a lekarz zamierzał zalecić pacjentce inną metodę antykoncepcji. Informacje dotyczące czasu stosowania implantu u tej pacjentki były niedostępne. - o Pięć pacjentek przyjęto do szpitala w celu wykonania procedury lokalizacji/usunięcia implantu i we wszystkich 5 przypadkach implant udało się usunąć. - o U jednej z pacjentek hospitalizowanych w celu wykonania procedury usunięcia implantu po zabiegu wystąpił umiarkowanie silny ból w ramieniu promieniujący wzdłuż przebiegu nerwu łokciowego. Później ból ustąpił. Nie zgłoszono żadnych innych przypadków uszkodzenia nerwu łokciowego. Podmiot odpowiedzialny zlecił ekspertowi z dziedziny anatomii przeprowadzenie niezależnej oceny w celu ustalenia obszaru z najmniejszą ilością struktur naczyniowo-nerwowych jako potencjalnego miejsca założenia implantu. Ocenę anatomiczną przeprowadzono na 40 ramionach z kobiecych zwłok [Ref. 5.4: 04T24C]. Wyniki sekcji przeprowadzonych w ramach oceny anatomicznej potwierdziły, że najlepiej jest umieszczać implant nad mięśniem trójgłowym, niż nad mięśniem dwugłowym ramienia ze względu na lepiej widoczne położenie anatomiczne nerwów i naczyń leżących do przodu od bruzdy, w tym żyły odpromieniowej, tętnicy promieniowej i nerwu pośrodkowego. W czasie sekcji wykazano, że w okolicy zalecanej wcześniej w ChPL jako miejsce założenia implantu (tj. 8-10 cm od nadkłykcia przyśrodkowego i z dala od bruzdy nad mięśniem trójgłowym) przebieg żyły odłokciowej, nerwu łokciowego i innych nerwów powierzchownych na powierzchni mięśnia trójgłowego ramienia jest zmienny i zazwyczaj nie ogranicza się do bruzdy, jak to jest przedstawiane w podręcznikach anatomii. W regionie położonym 8-10 cm od nadkłykcia przyśrodkowego i około 2-3 cm do tyłu od bruzdy zidentyfikowano zwłaszcza nerw skórny przyśrodkowy ramienia, nerw łokciowy, żyłę odłokciową i nerw skórny przyśrodkowy przedramienia odpowiednio w 57,5%, 40,0%, 40,0% i 17,5% ramion. Tylko w 25% przypadków w tym regionie nie występowały żadne ważne struktury naczyniowo-nerwowe, a w 45% przypadków stwierdzono obecność więcej niż jednej ważnej struktury naczyniowo-nerwowej; zatem nieprawidłowe głębokie założenie implantu w tym miejscu mogłoby potencjalnie doprowadzić do uszkodzenia nerwów i naczyń krwionośnych. W regionie położonym 3-5 cm do tyłu od bruzdy nie stwierdzono żadnych ważnych struktur naczyniowo-nerwowych, zatem
--	---

	nieprawidłowe głębokie założenie implantu w tym miejscu wiąże się z mniejszym ryzykiem uszkodzenia nerwów i naczyń krwionośnych. Zgięcie łokcia powodowało większe naprężenie nerwu łokciowego i przemieszczenie go do przodu (tj. bliżej bruzdy). Wykazano, że ani zgięcie, ani wyprostowanie łokcia nie wpływa na położenie pozostałych zidentyfikowanych struktur. Wyniki oceny przeprowadzonej na zwłokach wskazują na to, że implant należy założyć 8-10 cm od nadkłykcia przyśrodkowego i 3-5 cm do tyłu od bruzdy tak, by w razie jego nieprawidłowego głębokiego wprowadzenia zminimalizować ryzyko uszkodzenia nerwów i naczyń krwionośnych. W wyniku oceny przeprowadzonej na zwłokach podmiot odpowiedzialny zaktualizował instrukcję założenia implantu w ChPL (w której wcześniej zalecano założenie implantu w odległości 8-10 cm od nadkłykcia przyśrodkowego „z pominięciem bruzdy”) uściślając, że implant należy założyć nad mięśniem trójgłowym ramienia w odległości 8-10 cm od nadkłykcia przyśrodkowego i 3-5 cm do tyłu od bruzdy. Ponadto, aby dodatkowo zmniejszyć ryzyko uszkodzenia nerwu łokciowego (przez przemieszczenie nerwu z dala od miejsca założenia), implant należy założyć i usuwać, gdy ramię jest maksymalnie zgięte w łokciu, a ręka pod głową lub położona jak najbliżej głowy (tj. w położeniu, w jakim ręka znajdowała się w czasie sekcji wykonywanej w ramach oceny anatomicznej), a nie jak stwierdzono wcześniej w CCDS, „z nadgarstkiem ułożonym równoległe do ucha lub dłonią umieszczoną przy głowie.” Dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu Zdarzenia związane z założeniem i usuwaniem implantu będą nieprzerwanie monitorowane w ramach rutynowych działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Nieznane
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka Szczegółowe instrukcje dotyczące zakładania, lokalizowania i usuwania implantów w punktach „Dawkowanie i sposób podawania” oraz „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” w drukach informacyjnych. Zgodnie z informacjami w punkcie 4.4 ChPL i w punkcie 2 ulotki dla pacjenta zaleca się ocenę położenia implantu metodą palpacyjną przez przedstawicieli fachowego personelu medycznego podczas badań kontrolnych. Ponadto zgodnie z informacją w punkcie 3 ulotki dla pacjenta zaleca się, aby kobiety od czasu do czasu oceniały położenie implantu delikatnie wyczuwając go palcami i możliwie najszybciej zgłaszały się do lekarza, jeśli implant jest niewyczuwalny. Aby zminimalizować ryzyko przemieszczenia się implantu do naczyń krwionośnych (w tym do tętnicy płucnej i płuc) w treści druków informacyjnych produktu leczniczego zaleca się zlokalizowanie i usunięcie implantu, jeśli nie można go wyczuć metodą palpacyjną. Zaopatrzenie przedstawicieli fachowego personelu medycznego w materiały szkoleniowe oraz umożliwienie im dobrowolnego udziału w sesjach dotyczących założenia, lokalizowania i usuwania implantów

	z etonogestolem (ENG) we wszystkich krajach, w których implanty z etonogestolem (ENG) są dostępne w obrocie. Ulotka dla Pacjenta – punkt 2 i punkt 3. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka W zaktualizowanej Karcie Ostrzeżeń dla Pacjenta znajdują się również informacje o tym, jak istotne znaczenie ma świadomość obecności implantu i jego lokalizacja poprzez delikatne badanie metodą palpacyjną. Ponadto w Karcie Ostrzeżeń dla Pacjenta podana zostanie instrukcja dla kobiet zalecająca możliwie jak najszybsze zgłoszenie się do lekarza, jeśli implant nie będzie wyczuwalny w jakimkolwiek momencie. Materiał filmowy dotyczący procedur założenia i usuwania implantu opisanych w ChPL będzie dostępny w Internecie, a łącznie do odpowiednich stron internetowych zostanie podane w treści ChPL, jeśli poszczególne krajowe organy kompetentne wyrażą na to zgodę. Link do stron internetowych z filmowym materiałem instruktażowym podane będzie także w komunikacie skierowanym do fachowych pracowników ochrony zdrowia (DHCP), jak wskazano poniżej. DHPC będzie rozpowszechniany po zatwierdzeniu zaktualizowanych Druków Informacyjnych na szczeblu lokalnym. DHCP będzie zawierał informacje dla przedstawicieli fachowego personelu medycznego dotyczące aktualizacji treści ChPL i Ulotki dla Pacjenta z uwzględnieniem: • objaśnienia zalecanego miejsca założenia implantu oraz procedur założenia i usuwania implantu, • zalecenia badania metodą palpacyjną implantu przez przedstawicieli fachowego personelu medycznego i kobiety oraz instrukcje dotyczące przekazywania kobietom Karty Ostrzeżeń dla Pacjenta przez przedstawicieli fachowego personelu medycznego, • linku do strony internetowej z materiałem filmowym dotyczącym procedur zakładania i usuwania implantu. DHPC skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia jest przekazem jednorazowym, ponieważ zawiera te same zaktualizowane informacje dotyczące miejsca zakładania implantu oraz procedur zakładania i usuwania implantu, jakie zamieszczono w zaktualizowanej treści ChPL, materiałach szkoleniowych/sesjach instruktażowych i filmach przedstawiających procedury zakładania i usuwania implantu.
--	--

Tabela II.B.2: Istotne potencjalne ryzyko: Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Zakrzep krwi w naczyniach żylnych (stan zwany „zakrzepicą żylną”) może spowodować niedrożność żyły. Niedrożność może dotyczyć żył kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich, ZŻG), płuc (zator płucny) lub naczyń dowolnego innego narządu. Stosowanie złożonych tabletek antykoncepcyjnych u kobiet wiąże się ze zwiększeniem ryzyka powstania takich zakrzepów w porównaniu z kobietami, które nie przyjmują tabletek złożonych. Ryzyko powstania zakrzepów w naczyniach żylnych jest największe w ciągu pierwszego roku stosowania tych tabletek. Ryzyko jest również większe, jeśli
--	---

	kobieta wznowi przyjmowanie tabletek złożonych (tych samych lub innych) po przerwie trwającej 4 tygodnie lub dłużej. Nie jest jednak tak wysokie, jak ryzyko rozwoju zakrzepicy w okresie ciąży. Ryzyko powstania zakrzepów krwi w naczyniach żylnych zwiększa się dodatkowo w następujących sytuacjach: wraz z wiekiem (mniej więcej powyżej 35. roku życia); jeśli u jednego z bliskich krewnych występowała zakrzepica w naczyniach płuc, kończyn dolnych lub innych narządów w młodym wieku (mniej więcej poniżej 50. roku życia); w przypadku nadwagi; jeśli konieczny jest zabieg chirurgiczny lub długotrwałe unieruchomienie z powodu urazu albo choroby, lub w przypadku założenia opatrunku gipsowego na kończynę dolną; podróż samolotem (>4 godzin) może na jakiś czas zwiększyć ryzyko zakrzepicy, zwłaszcza jeśli istnieją pewne inne wymienione czynniki; w przypadku stwierdzenia któregośkolwiek z następujących stanów chorobowych związanych z ŻChZZ: nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy (choroba wpływająca na naturalny system obronny organizmu), choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego (przewlekłe nieswoiste zapalenie jelit), zespół hemolityczno-mocznicowy (zaburzenie krzepnięcia krwi powodujące niewydolność nerek) albo niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (dziedziczna choroba krwinek czerwonych). Zgłaszano występowanie zakrzepów w naczyniach żylnych w czasie stosowania implantów Implanon NXT, ale nie wiadomo, czy ich przyczyną była obecność implantu. Kobiety nie powinny stosować implantów Implanon NXT, jeśli występują u nich zakrzepy w naczyniach krwionośnych (zakrzepica żylna) kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich, ZŻG), płuc (zator płucny) lub innych narządów. Jeśli w przeszłości rozpoznano u nich zakrzepicę, będą objęte ścisłą obserwacją. Jeśli konieczny jest zabieg chirurgiczny lub długotrwałe ograniczenie możliwości przemieszczania się, lekarz może zalecić usunięcie implantu przed operacją lub w okresie unieruchomienia. U kobiet z kilkoma czynnikami ryzyka, które mogą zwiększyć prawdopodobieństwo powstania zakrzepów żylnych (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa), prowadzona będzie ścisła obserwacja. Kobiety, które niedawno urodziły i należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia zakrzepicy, powinny zapytać lekarza, w jakim czasie po porodzie będą mogły rozpocząć stosowanie implantów Implanon NXT.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki ryzyka żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych: Dziedziczne czynniki ryzyka: - Niedobór antytrombiny III - Niedobór białka C - Niedobór białka S - Aktywowana oporność na białko C (mutacja genu czynnika Leiden V) - Mutacja genu protrombiny (G20210A) - Hiperhomocysteinemia

	Nabyte czynniki ryzyka: - Otyłość - Żylaki występowanie przeciwciał przeciwfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy) - Okres poporodowy - Ciąża - Zabiegi chirurgiczne - Trauma - Zastój (np. z powodu przedłużającego się unieruchomienia) - Wraz z wiekiem - Historia zachorowań w rodzinie - Inne choroby (np. zespół hemolityczno-mocznicowy, nieswoiste zapalenie jelit, stany autoimmunologiczne, takie jak toczeń rumieniowaty układowy, HBsAg, niedoczynność tarczycy, nowotwory złośliwe, choroby nerek) - Palenie tytoniu
Środki minimalizacji ryzyka	Włączone do ostrzeżeń zawartych w punkcie 4.4 ChPL

Tabela II.B.3 Istotne potencjalne ryzyko: incydenty naczyniowo-mózgowe

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Zakrzep krwi w tętnicy (stan zwany zakrzepicą tętniczą) może spowodować niedrożność tętnicy i poważne zaburzenia. Na przykład zakrzep krwi w tętnicy mózgowej powoduje udar mózgu. Ryzyko zakrzepicy tętniczej zwiększa się z wiekiem (mniej więcej powyżej 35. roku życia); u osób palących lub z nadwagą; u osób z wysokim ciśnieniem krwi; jeśli u jednego z bliskich krewnych wystąpił zawał serca lub udar mózgu w młodym wieku (mniej więcej poniżej 50. roku życia); jeśli występują migrenowe bóle głowy; jeśli u pacjentki lub bliskiego członka jej rodziny występuje wysokie stężenie tłuszczów we krwi (cholesterolu lub trójglicerydów); w przypadku występowania innych stanów chorobowych związanych z niepożądanymi zdarzeniami naczyniowymi, takich jak toczeń rumieniowaty układowy (choroba wpływająca na naturalny system obronny organizmu); w przypadku nieprawidłowo wysokich stężeń homocysteiny we krwi; u osób z cukrzycą lub zaburzeniami serca (zmiany zastawkowe, zaburzenia rytmu serca). Zgłaszano występowanie zakrzepów w naczyniach tętniczych i udarów mózgu w czasie stosowania implantów Implanon NXT, ale nie wiadomo, czy ich przyczyną była obecność implantu. Kobiety nie powinny stosować implantów Implanon NXT, jeśli występują u nich zakrzepy w naczyniach tętniczych. Kobiety z nadwagą, cukrzycą, chorobą nowotworową lub wysokim ciśnieniem krwi, które stosują implanty Implanon NXT, będą ściśle monitorowane w czasie stosowania implantów Implanon NXT.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki ryzyka dla incydentów naczyniowo-mózgowych: - Wzrastający wiek, szczególnie po 35. roku życia - Palenie tytoniu - Otyłość (BMI powyżej 30 kg/m²)

	- historia przypadków zachorowań w rodzinie (tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa zawsze u rodzeństwa lub rodziców, zwłaszcza w stosunkowo młodym wieku, np. Poniżej 50) - Migrena - Inne schorzenia związane z niepożądanymi zdarzeniami naczyniowymi (np. cukrzyca, hiperhomocysteinemia, zastawkowa choroba serca i migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia, toczeń rumieniowaty układowy).
Środki minimalizacji ryzyka	Włączone do ostrzeżeń zawartych w punkcie 4.4 ChPL

Tabela II.B.4 Istotne potencjalne ryzyko: Rak piersi

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Raka piersi rozpoznawano nieznacznie częściej u kobiet stosujących złożone hormonalne doustne środki antykoncepcyjne niż w populacji ogólnej, ale nie wiadomo, czy było to skutkiem stosowania tych środków. Możliwe jest na przykład, że nowotwory wykrywano częściej u kobiet przyjmujących złożone hormonalne doustne środki antykoncepcyjne, ponieważ te kobiety częściej badane były przez lekarza. Zwiększona częstość występowania raka piersi stopniowo zmniejszała się po zaprzestaniu stosowania złożonych hormonalnych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ryzyko rozwoju raka piersi zwiększa się generalnie z wiekiem. W czasie stosowania złożonych hormonalnych doustnych środków antykoncepcyjnych ryzyko rozpoznania raka piersi w niewielkim stopniu wzrasta. To zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zaprzestania stosowania złożonych hormonalnych doustnych środków antykoncepcyjnych i nie jest związane z długością okresu ich stosowania, ale z wiekiem kobiety w czasie, gdy je stosowała. Spodziewaną liczbę zdiagnozowanych przypadków raka piersi na 10 000 kobiet, które stosują złożone doustne hormonalne środki antykoncepcyjne (do 10 lat po zaprzestaniu ich stosowania), w porównaniu z grupą kobiet nigdy niestosujących takich produktów leczniczych, wyliczono dla odpowiadających grup wiekowych w tym samym przedziale czasu na: 4,5/4 (16-19 lat), 17,5/16 (20-24 lata), 48,7/44 (25-29 lat), 110/100 (30-34 lata), 180/160 (35-39 lat) i 260/230 (40-44 lata). Ryzyko u kobiet stosujących środki antykoncepcyjne, zawierające wyłącznie progestageny (takie jak Implanon NXT), jest prawdopodobnie takie samo, jak ryzyko związane ze stosowaniem złożonych doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Jednakże w przypadku tych produktów leczniczych, dane w mniejszym stopniu pozwalają na wyciągnięcie wniosków. Zwiększenie ryzyka związanego ze stosowaniem złożonych doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest niewielkie, w porównaniu z ryzykiem zachorowania na raka piersi przez całe życie. Nowotwory piersi zdiagnozowane u kobiet stosujących złożone doustne hormonalne środki antykoncepcyjne są zwykle mniej zaawansowane niż u kobiet niestosujących doustnej antykoncepcji. Zwiększone ryzyko, obserwowane u kobiet stosujących złożone doustne hormonalne środki antykoncepcyjne, może wiązać się z wcześniejszą diagnozą, biologicznym działaniem złożonych doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych lub skojarzeniem obu tych czynników. W badaniach klinicznych implantu z etonogestrolem zgłoszono 3 przypadki raka piersi w czasie stosowania implantu. We wszystkich
--	---

	3 przypadkach rozpoznanie raka piersi postawiono w stosunkowo krótkim czasie po rozpoczęciu badania i badacze uznali, że nie mają one związku z implantem. Kobiety nie powinny stosować implantów Implanon NXT, jeśli obecnie lub w przeszłości stwierdzono u nich raka piersi lub narządów płciowych albo istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia takich nowotworów. Kobiety z czynnikami ryzyka rozwoju raka piersi, takimi jak otyłość, dodatni wywiad rodzinny i pewne nieprawidłowe zmiany w piersiach, będą ściśle monitorowane.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi: - Płeć żeńska - Wiek - Historia reprodukcyjna (wiek pierwszej miesiączki, wiek pierwszego urodzenia, ciąża mnoga, karmienie piersią, wiek w okresie menopauzy) - Zwiększenie poziomu hormonów (zwiększenie poziomu endogennych estrogenów, poziomu egzogennych estrogenów, hormonalna antykoncepcja i hormonalna terapia zastępcza) - Historia zachorowań na raka piersi - Niektóre łagodne proliferacyjne zmiany piersi
Środki minimalizacji ryzyka	Włączone do ostrzeżeń zawartych w punkcie 4.4 ChPL

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

II.C.1 Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Brak badań stanowiących warunek dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu lub będących wynikiem specyficznych zobowiązań dotyczących produktu leczniczego zawierającego implant z etonogestrolem.

II.C.2 Inne badania porejestracyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

Brak badań, których przeprowadzenie jest wymagane w odniesieniu do produktu leczniczego zawierającego implant z etonogestrolem.