

IMPLANON NXT®

Etonogestrel

Implant for subdermal use

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Implanon NXT, 68 mg implant for subdermal use

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Implanon NXT is a radiopaque, non-biodegradable, progestagen-only, flexible implant preloaded in a sterile, ready-for-use, disposable applicator.

Each radiopaque implant contains 68 mg of etonogestrel; the release rate is approximately 60-70 µg/day in week 5-6 and has decreased to approximately 35-45 µg/day at the end of the first year, to approximately 30-40 µg/day at the end of the second year and to approximately 25-30 µg/day at the end of the third year. The innovative applicator is designed to be operated with one hand and to help facilitate correct subdermal insertion of the implant.

For a full list of excipients, see section 6.1 "List of excipients".

3 PHARMACEUTICAL FORM

Implant for subdermal use

Radiopaque, non-biodegradable, white to off-white, soft, flexible rod with a length of 4 cm and 2 mm in diameter.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indication

Contraception.

4.2 Posology and method of administration

Pregnancy should be excluded before insertion of Implanon NXT.

Healthcare professionals (HCPs) are strongly recommended to participate in a training session to become familiar with the use of the Implanon NXT applicator and the techniques for insertion and removal of the Implanon NXT

implant and where appropriate, request supervision prior to inserting or removing the implant.

Before inserting the implant, carefully read and follow the instructions for insertion and removal of the implant in section 4.2.3 “How to insert Implanon NXT” and section 4.2.4 “How to remove Implanon NXT”.

Video demonstrating insertion and removal of the implant are available online (www.ImplanonNXTvideos.com). Please contact PT Organon Pharma Indonesia Tbk, Jakarta. Telephone : (021) 31107000; Email : dpoc.indonesia@organon.com if you have any questions.

If you are unsure of the necessary steps to safely insert and/or remove Implanon NXT, do not attempt the procedure.

4.2.1 How to use Implanon NXT

Implanon NXT is a long-acting hormonal contraceptive. A single implant is inserted subdermally and can be left in place for three years. Remove the implant no later than three years after the date of insertion. The user should be informed that she can request the removal of the implant at any time. HCPs may consider earlier replacement of the implant in heavier women (see section 4.4.1 “Warnings”). After the removal of the implant, immediate insertion of another implant will result in continued contraceptive protection. If the woman does not wish to continue using Implanon NXT, but wants to continue preventing pregnancy, another contraceptive method should be recommended.

The basis for successful use and subsequent removal of the Implanon NXT implant is a correct and carefully performed subdermal insertion of the implant in accordance with the instructions. **If the implant is not inserted in accordance with the instructions (see section 4.2.3 "How to insert Implanon NXT), and on the correct day (see section 4.2.2 "When to insert Implanon NXT"), this may result in an unintended pregnancy.** An implant inserted more deeply than subdermally (deep insertion) may not be palpable and the localization and/or removal can be difficult (see sections 4.2.4 “How to remove Implanon NXT” and 4.4.1 “Warnings”).

The Implanon NXT implant should be inserted subdermally just under the skin at the inner side of the non-dominant upper arm. The insertion site is overlying the

triceps muscle about 8-10 cm (3-4 inches) from the medial epicondyle of the humerus and 3-5 cm (1.25-2 inches) posterior to (below) the sulcus (groove) between the biceps and triceps muscles. This location is intended to avoid the large blood vessels and nerves lying within and surrounding the sulcus. (see Figures 2a and 2b.).

Immediately after insertion, the presence of the implant should be verified by palpation. In case the implant cannot be palpated or when the presence of the implant is doubtful, see section 4.2.3 “How to insert Implanon NXT”.

The Implanon NXT package contains a User Card intended for the woman which records the batch number of the implant. HCPs are requested to record the date of insertion, the arm of insertion and the intended day of removal on the User Card. The package also includes adhesive labels intended for HCP records showing the batch number.

4.2.2 When to insert Implanon NXT

IMPORTANT: Rule out pregnancy before inserting the implant.

Timing of insertion depends on the woman’s recent contraceptive history, as follows:

No preceding hormonal contraceptive use in the past month

The implant should be inserted between Day 1 (first day of menstrual bleeding) and Day 5 of the menstrual cycle, even if the woman is still bleeding.

If inserted as recommended, back-up contraception is not necessary. If deviating from the recommended timing of insertion, the woman should be advised to use a barrier method until 7 days after insertion. If intercourse has already occurred, pregnancy should be excluded.

Switching contraceptive method to Implanon NXT

Changing from a combined hormonal contraceptive method (combined oral contraceptive (COC), vaginal ring or transdermal patch)

The implant should be inserted preferably on the day after the last active tablet (the last tablet containing the active substances) of the previous COC, but at the latest on the day following the usual tablet-free or placebo tablet interval of

the previous COC. In case a vaginal ring or transdermal patch has been used, the implant should be inserted preferably on the day of removal, but at the latest when the next application would have been due.

If inserted as recommended, back-up contraception is not necessary. If deviating from the recommended timing of insertion, the woman should be advised to use a barrier method until 7 days after insertion. If intercourse has already occurred, pregnancy should be excluded.

Changing from a progestagen-only contraceptive method (e.g. progestagen-only pill, injectable, implant, or intrauterine system [IUS])

As there are several types of progestagen-only methods, the insertion of the implant must be performed as follows:

- Injectable contraceptives: Insert the implant on the day the next injection is due.
- Progestagen-only pill: A woman may switch from the progestagen-only pill to Implanon NXT on any day of the month. The implant should be inserted within 24 hours after taking the last tablet.
- Implant/Intrauterine system (IUS): Insert the implant on the same day the previous implant or IUS is removed.

If inserted as recommended, back-up contraception is not necessary. If deviating from the recommended timing of insertion, the woman should be advised to use a barrier method until 7 days after insertion. If intercourse has already occurred, pregnancy should be excluded.

Following abortion or miscarriage

- First trimester: The implant should be inserted within 5 days following a first trimester abortion or miscarriage.
- Second trimester: Insert the implant between 21 to 28 days following second trimester abortion or miscarriage.

If inserted as recommended, back-up contraception is not necessary. If deviating from the recommended timing of insertion, the woman should be advised to use a barrier method until 7 days after insertion. If intercourse has already occurred, pregnancy should be excluded.

Postpartum

- Breast-feeding: The implant should be inserted after the fourth postpartum week (see section 4.6 “Pregnancy and lactation”). The woman should be advised to use a barrier method until 7 days after insertion. If intercourse has already occurred, pregnancy should be excluded.
- Not breast-feeding: The implant should be inserted between 21 to 28 days postpartum. If inserted as recommended, back-up contraception is not necessary. If the implant is inserted later than 28 days postpartum, the woman should be advised to use a barrier method until 7 days after insertion. If intercourse has already occurred, pregnancy should be excluded.

4.2.3 How to insert Implanon NXT

The basis for successful use and subsequent removal of Implanon NXT is a correct and carefully performed subdermal insertion of the implant in the non-dominant arm in accordance with the instructions. Both the HCP and the woman should be able to feel the implant under the woman’s skin after placement.

The implant should be inserted subdermally just under the skin at the inner side of the non-dominant upper arm.

- An implant inserted more deeply than subdermally (deep insertion) may not be palpable and the localization and/or removal can be difficult (see sections 4.2.4 “How to remove Implanon NXT” and 4.4.1 “Warnings”).
- If the implant is inserted deeply, neural or vascular damage may occur. Deep or incorrect insertions have been associated with paresthesia (due to neural damage) and migration of the implant (due to intramuscular or fascial insertion), and in rare cases with intravascular insertion.

Insertion of Implanon NXT should be performed under aseptic conditions and only by a qualified HCP who is familiar with the procedure. Insertion of the implant should only be performed with the preloaded applicator.

Insertion Procedure

To help make sure the implant is inserted just under the skin, the HCP should be positioned to see the advancement of the needle by viewing the applicator from the side and not from above the arm. From the side view, the insertion site and the movement of the needle just under the skin can be clearly visualized.

For illustrative purposes, Figures depict the left inner arm.

- Have the woman lie on her back on the examination table with her non-dominant arm flexed at the elbow and externally rotated so that her hand is underneath her head (or as close as possible) (Figure 1).



Figure 1



Identify the insertion site, which is at the inner side of the non-dominant upper arm. The insertion site is overlying the triceps muscle about 8-10 cm (3-4 inches) from the medial epicondyle of the humerus and 3-5 cm (1.25-2 inches) posterior to (below) the sulcus (groove) between the biceps and triceps muscles . (Figures 2a, 2b, and 2c). This location is intended to avoid the large blood vessels and nerves lying within and surrounding the sulcus. If it is not possible to insert the implant in this location (e.g., in women with thin arms), it should be inserted as far posterior from the sulcus as possible.

- Make two marks with a surgical marker: first, mark the spot where the implant will be inserted, and second, mark a spot at 5 centimeters (2 inches) proximal (toward the shoulder) to the first mark (Figure 2a and 2b). This second mark (guiding mark) will later serve as a direction guide during insertion.

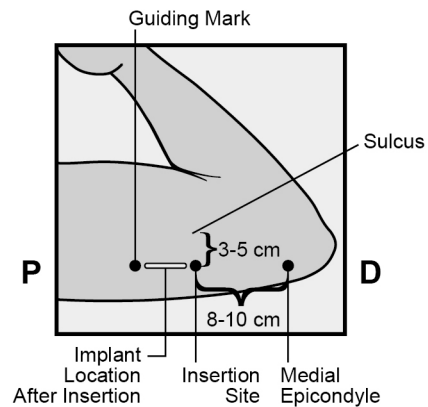


Figure 2a

P, proximal (toward the shoulder);
D, distal (toward the elbow)

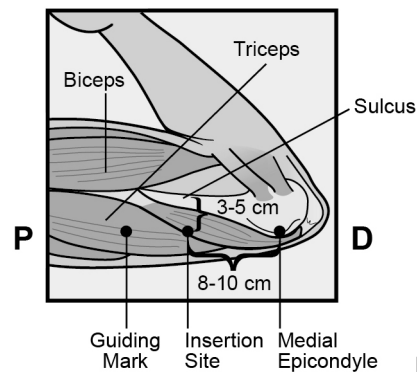


Figure 2b

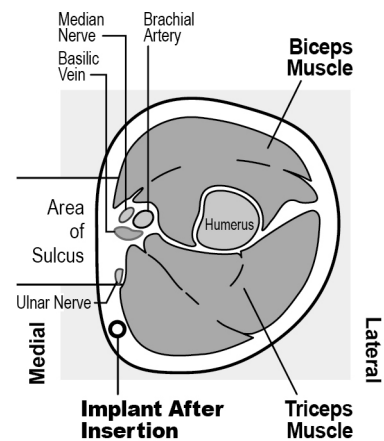


Figure 2c

Cross section of the
upper left arm, as
viewed from the elbow

Medial (inner side of the arm)

Lateral (outer side of the arm)

- After marking the arm, confirm the site is in the correct location on the inner side of the arm

- Clean the skin from the insertion site to the guiding mark with an antiseptic solution.
- Anesthetize the insertion area (for example, with anesthetic spray or by injecting 2 ml of 1% lidocaine just under the skin along the planned insertion tunnel).
- Remove the sterile preloaded disposable Implanon NXT applicator carrying the implant from its blister. The applicator should not be used if sterility is in question.

- Hold the applicator just above the needle at the textured surface area. Remove the transparent protection cap by sliding it horizontally in the direction of the arrow away from the needle (Figure 3). If the cap does not come off easily, the applicator should not be used. You should see the white colored implant by looking into the tip of the needle. Do not touch the purple slider until you have fully inserted the needle subdermally, as doing so will retract the needle and prematurely release the implant from the applicator.

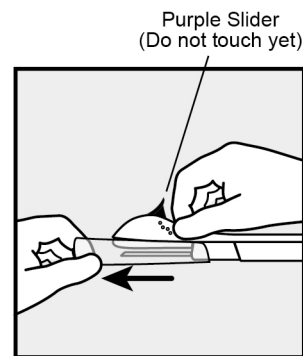


Figure 3

- If the purple slider is released prematurely, restart the procedure with a new applicator.
- With your free hand, stretch the skin around the insertion site towards the elbow (Figure 4).

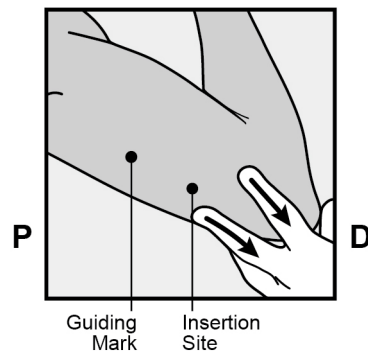


Figure 4

- The implant should be inserted subdermally just under the skin (see section 4.4.1 “Warnings”).

To help make sure the implant is inserted just under the skin, you should position yourself to see the advancement of the needle by viewing the applicator from the side and not from above the arm. From the side view you can clearly see the insertion site and the movement of the needle just under the skin (see Figure 6).

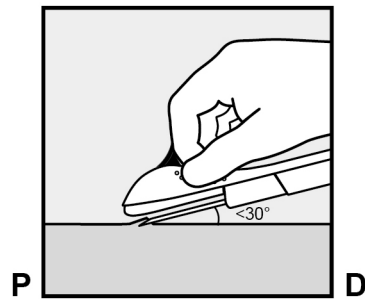


Figure 5a

- Puncture the skin with the tip of the needle slightly angled less than 30° (Figure 5a).
- Insert the needle until the bevel (slanted opening of the tip) is just under the skin (and no further) (Figure 5b). If you inserted the needle deeper than the bevel, withdraw the needle until only the bevel is beneath the skin.

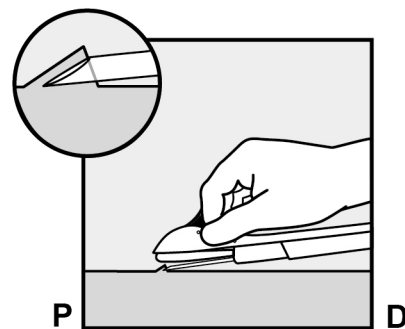


Figure 5b

- Lower the applicator to a nearly horizontal position. To facilitate subdermal placement, lift the skin with the needle while sliding the needle to its full length (Figure 6). You may feel slight resistance but do not exert excessive force. If the needle is not inserted to its full length, the implant will not be inserted properly.

If the needle tip emerges from the skin before needle insertion is complete, the needle should be pulled back and be readjusted to subdermal position before completing the insertion procedure.

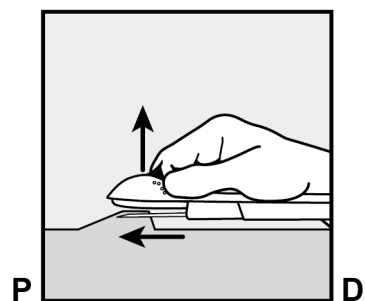


Figure 6

- Keep the applicator in the same position with the needle inserted to its full length (Figure 7). If needed, you may use your free hand to stabilize the applicator.

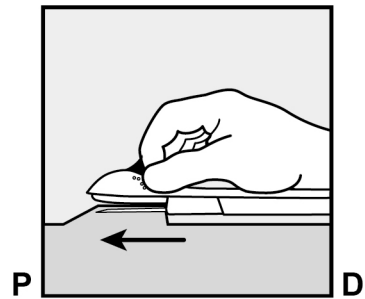


Figure 7

- Unlock the purple slider by pushing it slightly down (Figure 8a). Move the slider fully back until it stops. **Do not move** (⊘→) **the applicator while moving the purple slider** (Figure 8b). The implant is now in its final subdermal position, and the needle is locked inside the body of the applicator. The applicator can now be removed (Figure 8c).

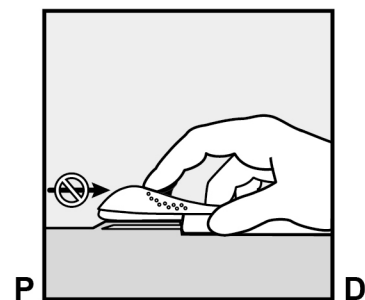


Figure 8a

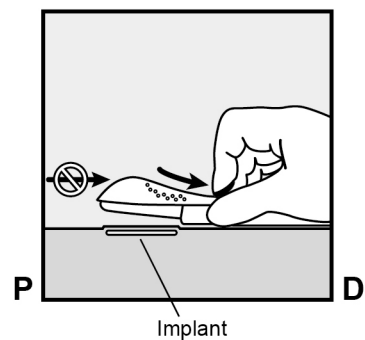


Figure 8b

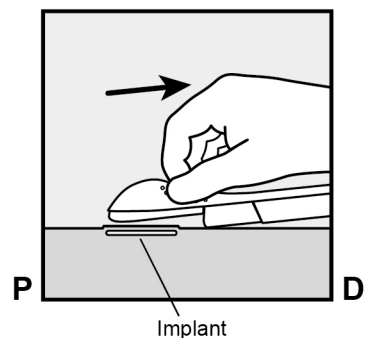


Figure 8c

If the applicator is not kept in the same position during this procedure or if the purple slider is not moved fully back until it stops, the implant will not be inserted properly and may protrude from the insertion site.

If the implant is protruding from the insertion site, remove the implant and perform a new procedure at the same insertion site using a new applicator. **Do not push the protruding implant back into the incision.**

- Apply a small adhesive bandage over the insertion site
- Always verify the presence of the implant in the woman's arm immediately after insertion by palpation. By palpating both ends of the implant, you should be able to confirm the presence of the 4 cm rod (Figure 9). See section below "If the rod is not palpable after insertions".

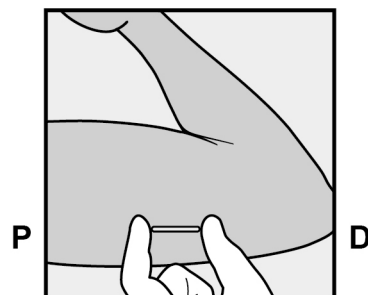


Figure 9

- Request that the woman palpate the implant.
- Apply sterile gauze with a pressure bandage to minimize bruising. The woman may remove the pressure bandage in 24 hours and the small adhesive bandage over the insertion site after 3-5 days.
- Complete the User Card and give it to the woman to keep. Also, complete the adhesive labels and affix it to the woman's medical record.
- The applicator is for single use only and must be adequately disposed of, in accordance with local regulations for the handling of biohazardous waste.

If the rod is not palpable after insertion:

If you cannot palpate the implant or are in doubt of its presence, the implant may not have been inserted or it may have been inserted deeply:

- Check the applicator. The needle should be fully retracted and only the purple tip of the obturator should

be visible.

- Use other methods to confirm the presence of the implant. Given the radiopaque nature of the implant, suitable methods for localization are two-dimensional X-ray and X-ray computerized tomography (CT scan). Ultrasound scanning (USS) with a high-frequency linear array transducer (10 MHz or greater) or magnetic resonance imaging (MRI) may be used. In case these imaging methods fail, it is advised to verify the presence of the implant by measuring the etonogestrel level in a blood sample from the woman. In this case PT Organon Pharma Indonesia Tbk will provide the appropriate protocol.
- Until you have verified the presence of the implant, the woman must use a non-hormonal contraceptive method.
- Deeply-placed implants should be localized and removed as soon as possible to avoid the potential for distant migration (see section 4.4.1).

4.2.4 How to remove Implanon NXT



Removal of the implant should only be performed under aseptic conditions by a HCP who is familiar with the removal technique. **If you are unfamiliar with the removal technique, contact PT Organon Pharma Indonesia Tbk for further information.**

Before initiating the removal procedure, the HCP should assess the location of the implant. Verify the exact location of the implant in the arm by palpation.

If the implant is not palpable, consult the User Card or medical record to verify the arm which contains the implant. If the implant cannot be palpated, it may be deeply located or have migrated. Consider that it may lie close to vessels and nerves. Removal of non-palpable implants should only be performed by a HCP experienced in removing deeply placed implants and familiar with localizing the implant and the anatomy of the arm. Contact PT Organon Pharma Indonesia Tbk for further information.

See Section below on *“Localization and removal of a non-palpable implant”* if the implant cannot be palpated.

Procedure for removal of an implant that is palpable

For illustrative purposes, Figures depict the left inner arm

- Have the woman lie on her back on the table. The arm should be positioned with the elbow flexed and the hand underneath the head (or close as possible).(See Figure 1).



- Locate the implant by palpation. Push down the end of the implant closest to the shoulder (Figure 10) to stabilize it: a bulge should appear indicating the tip of the implant that is closest to the elbow. **If the tip does not pop up, removal the implant may be more challenging** and should be performed by providers experienced with removing deeper implants. Contact PT Organon Pharma Indonesia Tbk for further information.
- Mark the distal end (end closest to the elbow), for example, with a surgical marker (Figure 9).
- Clean the site with an antiseptic solution.

- Anesthetize the site, for example, with 0.5 to 1 ml 1% lidocaine where the incision will be made (Figure 11). Be sure to inject the local anesthetic **under** the implant to keep the implant close to the skin surface. Injection of local anesthetic over the implant can make removal more difficult.

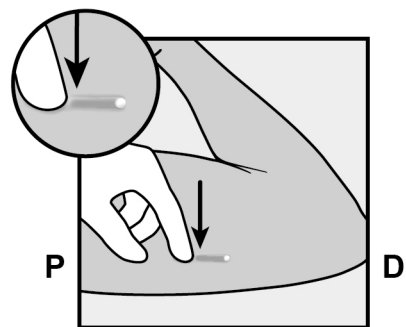


Figure 10

P, proximal (toward the shoulder);
D, distal (toward the elbow)

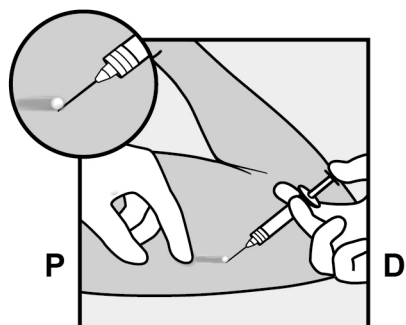


Figure 11

- Push down the end of the implant closest to the shoulder (Figure 12) to stabilize it throughout the procedure. Starting over the tip of the implant closest to the elbow, make a longitudinal (parallel to the implant) incision of 2 mm towards the elbow. Take care not to cut the lip of the implant.

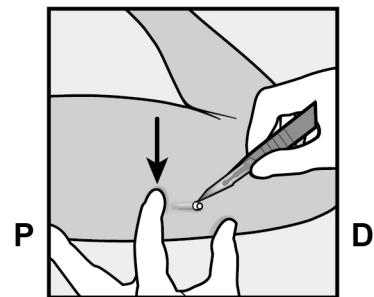


Figure 12

- The tip of the implant should pop out of the incision if it does not gently push the implant towards the incision until the tip is visible. Grasp the implant with forceps and if possible remove the implant (Figure 13). If needed, gently remove adherent tissue from the tip of the implant using blunt dissection. If the implant tip is not exposed following blunt dissection make an incision into the tissue sheath and then remove the implant with the forceps (Figures 14 and 15).

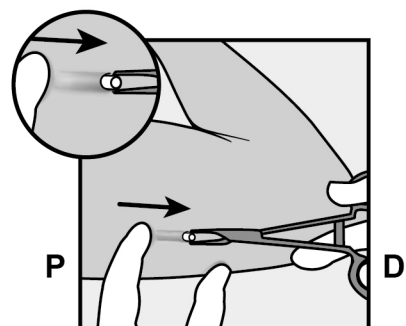


Figure 13

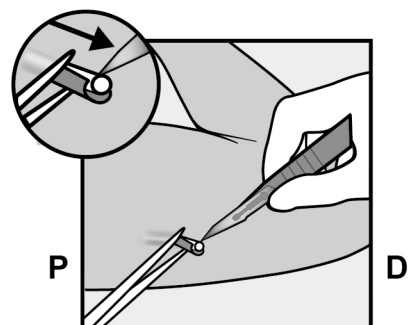


Figure 14

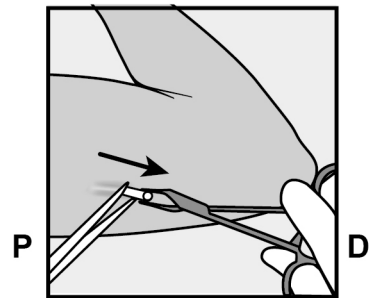


Figure 15

- If the tip of the implant does not become visible in the incision, insert forceps (preferably curved mosquito forceps, with the tips pointed up) superficially into the incision (Figure 16). Gently grasp the implant and then flip the forceps over into your other hand (Figure 17). With a second pair of forceps carefully dissect the tissue around the implant and grasp the implant (Figure 18). The implant can then be removed. If the implant cannot be grasped, stop the procedure and refer the woman to a HCP experienced with complex removals or contact PT Organon Pharma Indonesia Tbk.

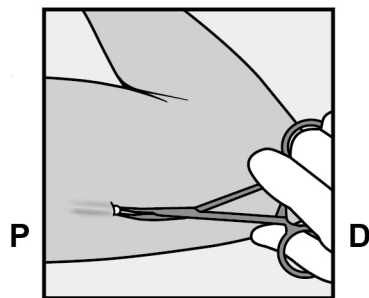


Figure 16

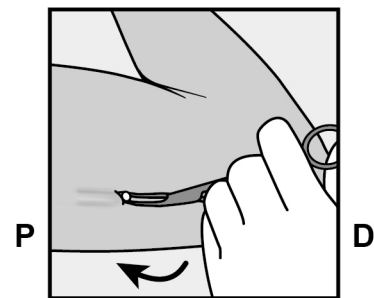


Figure 17

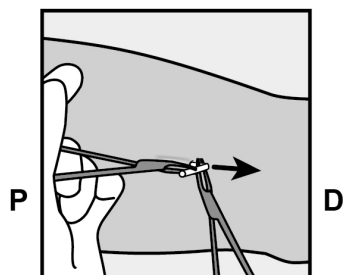


Figure 18

- Confirm that the entire implant, which is 4 cm long, has been removed by measuring its length. There have been reports of broken implants while in the patient's arm. In some cases, difficult removal of the broken implant has been reported. If a partial implant (less than 4 cm) is removed, the remaining piece should be removed by following the instructions in section 4.2.4 "How to remove Implanon NXT".
- If the woman would like to continue using Implanon NXT, a new implant may be inserted immediately after the old implant is removed using the same incision as long as the site is in the correct location (Section 4.2.5 "How to replace Implanon NXT").
- After removing the implant, close the incision with a sterile adhesive wound closure.
- Apply sterile gauze with a pressure bandage to minimize bruising. The woman may remove the pressure bandage after 24 hours and the sterile adhesive wound closure after 3-5 days.

Localization and removal of a non-palpable implant

There have been occasional reports of migration of the implant; usually this involves minor movement relative to the original position (see also section 4.4.1 "Warnings"), but may lead to the implant not being palpable at the location in which it was placed. An implant that has been deeply inserted or has migrated may not be palpable and therefore imaging procedures, as described below, may be required for localization.

A non-palpable implant should always be located prior to attempting removal. Given the radiopaque nature of the implant, suitable methods for localization include two-dimensional X-ray and X-ray computer tomography (CT). Ultrasound scanning (USS) with a high-frequency linear array transducer (10 MHz or greater) or magnetic resonance imaging (MRI) may be used. Once the implant has been localized in the arm, the implant should be removed by a HCP experienced in removing deeply placed implants and familiar with the anatomy of the arm. The use of ultrasound guidance during the removal should be considered.

If the implant cannot be found in the arm after comprehensive localization attempts, consider applying imaging techniques to the chest as rare events of migration to the pulmonary vasculature have been reported. If the implant is located in the chest, surgical or endovascular procedures may be needed for removal; HCPs familiar with the anatomy of the chest should be consulted.

If at any time these imaging methods fail to locate the implant, etonogestrel blood level determination can be used for verification of the presence of the implant. Please contact PT Organon Pharma Indonesia Tbk for further guidance.

If the implant migrates within the arm, removal may require a minor surgical procedure with a larger incision or a surgical procedure in an operating room. Removal of deeply inserted implants should be conducted with caution in order to help prevent damage to deeper neural or vascular structures in the arm. Non-palpable and deeply inserted implants should be removed by HCPs familiar with the anatomy of the arm and removal of deeply-inserted implants.

Exploratory surgery without knowledge of the exact location of the implant is strongly discouraged.

Please contact PT Organon Pharma Indonesia Tbk for further guidance.

4.2.5 How to replace Implanon NXT

Immediate replacement can be done after removal of the previous implant and is similar to the insertion procedure described in section 4.2.3 “How to insert Implanon NXT”.

The new implant may be inserted in the same arm, and through the same incision from which the previous implant was removed, as long as the site is in the correct location, i.e., 8-10 cm from the medial epicondyle of the humerus and 3-5 cm posterior to (below) the sulcus (see section 4.2.3). If the same incision is being used to insert a new implant, anesthetize the insertion site (e.g. 2 ml lidocaine (1%)) applied just under the skin commencing at the removal incision along the ‘insertion canal’ and follow the subsequent steps in the insertion instructions.

4.3 Contraindications

Progestagen-only contraceptives should not be used in the presence of any of the conditions listed below. Should any of the conditions appear for the first time during the use of Implanon NXT, the product should be stopped immediately.

- Known or suspected pregnancy.
- Active venous thromboembolic disorder.
- Known or suspected sex steroid sensitive malignancies.
- Presence or history of liver tumours (benign or malignant).
- Presence or history of severe hepatic disease as long as liver function values have not returned to normal.
- Undiagnosed vaginal bleeding.
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients of Implanon NXT.

4.4 Special warnings and special precautions for use

4.4.1 Warnings

If any of the conditions / risk factors mentioned below is present, the benefits of progestagen use should be weighed against the possible risks for each individual woman and discussed with the woman before she decides to start with Implanon NXT. In the event of aggravation, exacerbation or first appearance of any of these conditions, the woman should contact her HCP. The HCP should then decide on whether the use of Implanon NXT should be discontinued.

Carcinoma of the Breast

- The risk for breast cancer increases in general with increasing age. During the use of (combined) oral contraceptives (OCs) the risk of having breast cancer diagnosed is slightly increased. This increased risk disappears gradually within 10 years after discontinuation of OC use and is not related to the duration of use, but to the age of the woman when using the OC. The expected number of cases diagnosed per 10 000 women who use combined OCs (up to 10 years after stopping) relative to never users over the same period have been calculated for the respective age groups to be: 4.5/4 (16-19 years), 17.5/16 (20-24 years), 48.7/44 (25-29 years), 110/100 (30-34 years), 180/160 (35-39 years) and 260/230 (40-44 years). The risk in users of contraceptive methods, which only contain progestagens, is possibly of similar magnitude as that associated with combined OCs. However, for these methods, the evidence is less

conclusive. Compared to the risk of getting breast cancer ever in life, the increased risk associated with OCs is low. The cases of breast cancer diagnosed in OC users tend to be less advanced than in those who have not used OCs. The increased risk observed in OC users may be due to an earlier diagnosis, biological effects of the OC or a combination of both.

Liver Disease

- When acute or chronic disturbances of liver function occur the woman should be referred to a specialist for examination and advice.

Thrombotic and Other Vascular Events

- Epidemiological investigations have associated the use of combined OCs with an increased incidence of venous thromboembolism (VTE, deep venous thrombosis and pulmonary embolism). Although the clinical relevance of this finding for etonogestrel (the biologically active metabolite of desogestrel) used as a contraceptive in the absence of an estrogenic component is unknown, the implant should be removed in the event of a confirmed thrombosis. Removal of the implant should also be considered in case of long-term immobilization due to surgery or illness. Although Implanon NXT is a progestagen-only contraceptive, it is recommended to assess risk factors which are known to increase the risk of venous and arterial thromboembolism. Women with a history of thromboembolic disorders should be made aware of the possibility of a recurrence.
- There have been postmarketing reports of serious arterial and venous thromboembolic events, including cases of pulmonary emboli (some fatal), deep vein thrombosis, myocardial infarction, and strokes, in women using etonogestrel implants. Implanon NXT should be removed in the event of a thrombosis.

Elevated Blood Pressure

- If a sustained hypertension develops during the use of Implanon NXT, or if a significant increase in blood pressure does not adequately respond to antihypertensive therapy, Implanon NXT should be removed.

Carbohydrate and Lipid Metabolic Effects

- Although progestagens may have an effect on peripheral insulin resistance and glucose tolerance, there is no evidence for a need to alter the therapeutic regimen in diabetics using progestagen-only contraceptives. However, diabetic women should be carefully observed while using progestagen-only contraceptives.
- Women who are being treated for hyperlipidemia should be followed closely if they elect to use Implanon NXT. Some progestagens may elevate LDL levels and may render the control of hyperlipidemia more difficult.

Chloasma

- Chloasma may occasionally occur, especially in women with a history of chloasma gravidarum. Women with a tendency to chloasma should avoid exposure to the sun or ultraviolet radiation whilst using Implanon NXT.

Body Weight

- The contraceptive effect of Implanon NXT is related to the plasma levels of etonogestrel, which are inversely related to body weight, and decrease with time after insertion. The clinical experience in heavier women in the third year of use is limited. Therefore it cannot be excluded that the contraceptive effect in these women during the third year of use may be lower than for women of normal weight. HCPs may therefore consider earlier replacement of the implant in heavier women.

Complications of Insertion

- Expulsion may occur especially if the implant is inserted not according to the instructions given in section 4.2.3 “How to insert Implanon NXT”, or as a consequence of a local inflammation.
- There have been reports of migration of the implant within the arm from the insertion site, which may be related to a deep insertion (see also section 4.2.3 “How to insert Implanon NXT”), or external forces (e.g. manipulation of the implant or contact sports). There also have been rare postmarketing reports of implants located within the vessels of the arm and the pulmonary artery, which may be related to deep insertions or intravascular insertion. In cases where the implant has migrated within the arm from the insertion site, localization may be more difficult and removal may require a minor surgical

procedure with a larger incision or a surgical procedure in an operating room. In cases where the implant has migrated to the pulmonary artery, endovascular or surgical procedures may be needed for removal (see also section 4.2.4 “How to remove Implanon NXT”). If at any time the implant cannot be palpated, it should be localized and removal is recommended. If the implant is not removed, contraception and the risk of progestagen-related undesirable effects may continue beyond the time desired by the woman.

Ovarian Cysts

- With all low-dose hormonal contraceptives, follicular development may occur and occasionally the follicle may continue to grow beyond the size it would attain in a normal cycle. Generally, these enlarged follicles disappear spontaneously. Often, they are asymptomatic; in some cases they are associated with mild abdominal pain. They rarely require surgical intervention.

Ectopic Pregnancies

- The protection with traditional progestagen-only contraceptives against ectopic pregnancies is not as good as with combined OCs, which has been associated with the frequent occurrence of ovulations during the use of these methods. Despite the fact that Implanon NXT will consistently inhibit ovulation, ectopic pregnancy should be taken into account in the differential diagnosis if the woman gets amenorrhea or abdominal pain.

Other Conditions

- The following conditions have been reported both during pregnancy and during sex steroid use, but an association with the use of progestagens has not been established: jaundice and/or pruritus related to cholestasis; gallstone formation; porphyria; systemic lupus erythematosus; hemolytic uraemic syndrome; Sydenham's chorea; herpes gestationis; otosclerosis-related hearing loss and (hereditary) angioedema.
- In clinical trials with the non-radiopaque etonogestrel implant (IMPLANON), the etonogestrel levels in blood decreased below sensitivity of the assay by one week after removal of the implant. In addition, pregnancies were observed to occur as early as 7 to 14 days after

removal. Therefore, a woman should re-starts contraception immediately after removal of the implant if continued contraceptive protection is desired.

4.4.2 Medical examination/consultation

Prior to the initiation or reinstitution of Implanon NXT a complete medical history (including family medical history) should be taken and pregnancy should be excluded. Blood pressure should be measured and a physical examination should be performed, guided by the contraindications (Section 4.3 "Contraindications") and warnings (Section 4.4.1 "Warnings"). It is recommended that the woman returns for a medical check-up three months after insertion of Implanon NXT. During this check-up, the blood pressure should be measured and an enquiry should be made after any questions, complaints or the occurrence of undesirable effects. The frequency and nature of further periodic checks should be adapted to the individual woman, guided by clinical judgement.

Women should be advised that Implanon NXT does not protect against HIV (AIDS) and other sexually transmitted diseases.

4.4.3 Reduced efficacy with concomitant medications

The efficacy of Implanon NXT may be reduced when concomitant medications that decrease the plasma concentration of etonogestrel are used (see section 4.5.1 "Interactions").

4.4.4 Changes in the menstrual bleeding pattern

During the use of Implanon nrt, women are likely to have changes in their menstrual bleeding pattern. These may include changes in bleeding frequency (absent, less, more frequent or continuous), intensity (reduced or increased) or duration. Amenorrhea was reported in about 1 of 5 women while another 1 of 5 women reported frequent and/or prolonged bleeding. Dysmenorrhea tended to improve while using Implanon nrt. The bleeding pattern experienced during the first three months is broadly predictive of future bleeding patterns for many women. Information, counseling and the use of a bleeding diary can improve the woman's acceptance of a bleeding pattern. Evaluation of vaginal bleeding

should be done on an ad hoc basis and may include an examination to exclude gynaecological pathology or pregnancy.

4.4.5 Broken or bent implant

There have been reports of broken or bent implants, which may be related to external forces (e.g. manipulation of the implant or contact sports) while in the patient's arm. There have also been reports of migration of a broken implant fragment within the arm. Based on *in vitro* data, when the implant is broken or bent, the release rate of etonogestrel may be slightly increased. This change is not expected to have clinically meaningful effects.

When an implant is removed, it is important to remove it in its entirety. (see section 4.2.4 "How to Remove Implanon NXT").

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

4.5.1 Interactions

Note: The prescribing information of concomitant medications should be consulted to identify potential interactions.

- Influence of other medicinal products on Implanon NXT

Interactions between hormonal contraceptives and other medicinal products may lead to menstrual bleeding and / or contraceptive failure.

The following interactions have been reported in the literature (mainly with combined contraceptives but occasionally also with progestagen-only contraceptives).

Hepatic metabolism: Interactions can occur with medicinal or herbal products that induce microsomal enzymes, specifically cytochrome P450 enzymes (CYP), which can result in increased clearance, reducing plasma concentrations of sex hormones and may decrease the effectiveness of Implanon NXT. These products include phenytoin, phenobarbital, primidone, bosentan, carbamazepine, rifampicin, and possibly also oxcarbazepine, topiramate, felbamate, griseofulvin, some HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (e.g. efavirenz), and the herbal remedy St. John's wort).

Enzyme induction can occur after a few days of treatment. Maximum enzyme induction is generally observed within a few weeks. After drug therapy is discontinued, enzyme induction can last for about 28 days.

When co-administered with hormonal contraceptives, many combinations of HIV protease inhibitors (e.g. nelfinavir) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (e.g. nevirapine), and/or combinations with HCV medicinal products (e.g. boceprevir, telaprevir), can increase or decrease plasma concentrations of progestins, including etonogestrel. The net effect of these changes may be clinically relevant in some cases.

Women receiving any of the above mentioned hepatic enzyme-inducing drugs or herbal products should be advised that the efficacy of Implanon NXT may be reduced. If it is decided to continue using Implanon NXT, women should be advised to also use a non-hormonal contraceptive method during the time of concomitant drug administration and for 28 days after discontinuation.

Concomitant administration of strong (e.g. ketoconazole, itraconazole, clarithromycin) or moderate (e.g. fluconazole, diltiazem, erythromycin) CYP3A4 inhibitors may increase the serum concentrations of progestins, including etonogestrel.

- Influence of Implanon NXT on other medicinal products

Hormonal contraceptives may interfere with the metabolism of other drugs. Accordingly, plasma and tissue concentrations may either increase (e.g., ciclosporin) or decrease (e.g., lamotrigine).

4.5.2 Laboratory parameters

Data obtained with combined OCs have shown that contraceptive steroids may affect some laboratory parameters, including biochemical parameters of liver, thyroid, adrenal and renal function, serum levels of (carrier) proteins, e.g., corticosteroid binding globulin and lipid/lipoprotein fractions, parameters of carbohydrate metabolism and parameters of coagulation and fibrinolysis. The changes generally remain within the normal range. To what extent this also applies to progestagen-only contraceptives is not known.

4.6 Pregnancy and lactation

Implanon NXT is not indicated during pregnancy. If pregnancy occurs during use of Implanon NXT, the implant should be removed. Animal studies have shown that very high doses of progestagenic substances may cause masculinization of female fetuses. Extensive epidemiological studies have revealed neither an increased risk of birth defects in children born to women who used OCs prior to pregnancy, nor of a teratogenic effect when OCs were inadvertently used during pregnancy. Although this probably applies to all OCs, it is not clear whether this is also the case for Implanon NXT.

Pharmacovigilance data with various etonogestrel- and desogestrel-containing products (etonogestrel is a metabolite of desogestrel) do not indicate an increased risk.

Clinical data indicate that Implanon NXT does not influence the production or the quality (protein, lactose or fat concentrations) of breast milk. However, small amounts of etonogestrel are excreted in breast milk. Based on an average daily milk ingestion of 150 ml/kg, the mean daily infant etonogestrel dose calculated after one month of etonogestrel release is approximately 27 ng/kg/day. This corresponds to approximately 2.2% of the weight-adjusted maternal daily dose and to approximately 0.2% of the estimated absolute maternal daily dose. Subsequently the milk etonogestrel concentration decreases with time during the lactation period.

Long-term data are available on 38 children, whose mothers had an implant inserted during the 4th to 8th week postpartum. They were breast-fed for a mean duration of 14 months and followed-up to 36 months of age. Evaluation of growth, and physical and psychomotor development did not indicate any differences in comparison to nursing infants whose mothers used an IUD (n=33). Nevertheless, development and growth of the child should be carefully followed. Based on the available data, Implanon NXT may be used during lactation and should be inserted after the 4th post partum week.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No observed effects

4.8 Undesirable effects

4.8.1 Serious undesirable effects

See section 4.4.1 ("Warnings")

4.8.2 Other possible undesirable effects

During the use of Implanon NXT, women are likely to have changes in their menstrual bleeding pattern. These may include changes in bleeding frequency (absent, less, more frequent or continuous), intensity (reduced or increased) or duration. Amenorrhea was reported in about 1 of 5 women while another 1 of 5 women reported frequent and/or prolonged bleeding. Occasionally, heavy bleeding has been reported. In clinical trials, bleeding changes were the most common reason for stopping treatment (about 11 %). Dysmenorrhea tended to improve while using Implanon NXT. The bleeding pattern experienced during the first three months is broadly predictive of future bleeding patterns for many women.

Possibly related undesirable effects reported in clinical trials have been listed in the Table below.

System Organ Class	Adverse Reaction in MedDRA Term ¹		
	Very Common > 1/10	Common < 1/10 ≥ 1/100	Uncommon <1/100 ≥ 1/1000
Infections and Infestations	vaginal infection;		Pharyngitis; rhinitis; urinary tract infection;
Immune system disorders			Hypersensitivity;
Metabolism and nutritional disorders		increased appetite;	
Psychiatric disorders		affect lability; depressed mood; nervousness; libido decreased;	Anxiety; insomnia;
Nervous system disorders	Headache;	Dizziness;	Migraine; somnolence;

System Organ Class	Adverse Reaction in MedDRA Term ¹		
	Very Common > 1/10	Common < 1/10 ≥ 1/100	Uncommon <1/100 ≥ 1/1000
Vascular disorders		hot flush;	
Gastrointestinal disorders		abdominal pain; nausea; flatulence	Vomiting; constipation; diarrhea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Acne	Alopecia	hypertrichosis, rash; pruritus
Musculoskeletal and connective tissue disorders			back pain; arthralgia; myalgia; musculoskeletal pain
Renal and urinary disorders			Dysuria
Reproductive system and breast disorders	breast tenderness; breast pain; menstruation irregular	Dysmenorrhea; ovarian cyst	genital discharge; vulvovaginal discomfort; galactorrhea; breast enlargement; pruritus genital
General disorders and administration site condition		implant site pain; implant site reaction; fatigue; influenza like illness; pain	Pyrexia; edema
Investigations	weight increased	weight decreased	

¹The most appropriate MedDRA term (version 10.1) to describe a certain adverse reaction is listed. Synonyms or related conditions are not listed, but should be taken into account as well.

In a clinical trial of Implanon NXT, in which investigators were asked to examine the implant site after insertion, implant site reactions were reported in 8.6% of women. Erythema was the most frequent implant site complication, reported during and/or shortly after insertion, occurring in 3.3% of subjects. Additionally, hematoma (3.0%), bruising (2.0%), pain (1.0%), and swelling (0.7%) were reported.

During post marketing surveillance, a clinically relevant rise in blood pressure has been observed in rare cases. Additionally, idiopathic intracranial hypertension has been reported. Seborrhea has also been reported. Anaphylactic reactions, urticaria, angioedema, aggravation of angioedema and/or aggravation of hereditary angioedema may occur.

Insertion or removal of the implant may cause some vasovagal reactions (for example: hypotension, dizziness, or syncope), bruising, slight local irritation, pain or itching. Fibrosis at the implant site may occur, a scar may be formed or an abscess may develop. Paresthesia or paresthesia-like events may occur. Expulsion or migration of the implant have been reported, including rarely to the chest wall. In rare cases, implants have been found within the vasculature including the pulmonary artery. Some cases of implants found within the pulmonary artery reported chest pain and/or respiratory disorders (such as dyspnea , cough or hemoptysis); others have been reported as asymptomatic (see also section 4.4.1 “Warnings”). Surgical intervention might be necessary when removing the implant.

On rare occasions, ectopic pregnancies have been reported (see Section 4.4.1 “Warnings”).

In women using (combined oral) contraceptives a number of (serious) undesirable effects have been reported. These include venous thromboembolic disorders, arterial thromboembolic disorders, hormone-dependent tumours (e.g. liver tumours, breast cancer) and chloasma, some of which are discussed in more detail Section 4.4 “Special Warnings and Special Precautions for Use”.

4.9 Overdose

An implant should always be removed before inserting a new one. There are no data available on overdose with etonogestrel. There have been no reports of serious deleterious effects from an overdose of contraceptives in general.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

(Pharmacotherapeutic group: progestagens, ATC-classification G03AC08)

The Implanon NXT implant is a non-biodegradable, radiopaque, etonogestrel-containing implant for subdermal use, preloaded in a sterile, innovative, disposable applicator. Etonogestrel is the biologically active metabolite of desogestrel, a progestagen widely used in OCs. It is structurally derived from 19-nortestosterone and binds with high affinity to progesterone receptors in the target organs. The contraceptive effect of etonogestrel is primarily achieved by inhibition of ovulation. Ovulations were not observed in the first two years of use of the implant and only rarely in the third year. Besides inhibition of ovulation, etonogestrel also causes changes in the cervical mucus, which hinders the passage of spermatozoa. Clinical trials were conducted in women between 18 and 40 years. Although no direct comparison was made, the contraceptive efficacy appeared to be at least comparable to that known for combined OCs (over 99%). The high degree of protection against pregnancy is obtained, amongst other reasons, because the contraceptive action of Implanon NXT is not dependent on adherence to a daily, weekly, or monthly dosing regimen by the woman herself. The contraceptive action of etonogestrel is reversible, which is apparent from the rapid return of the normal menstrual cycle after removal of the implant (see section 4.4.1 “Warning”). Although etonogestrel inhibits ovulation, ovarian activity is not completely suppressed. Mean estradiol concentrations remain above the level seen in the early-follicular phase. In a two-year study, in which the bone mineral density in 44 users has been compared to that in a control group of 29 IUD-users no adverse effects on bone mass have been observed. No clinically relevant effects on lipid metabolism have been observed. The

use of progestagen-containing contraceptives may have an effect on insulin resistance and glucose tolerance. Clinical trials further indicate that users of Implanon NXT often have a less painful menstrual bleeding (dysmenorrhea).

Implant insertion and removal characteristics

In a clinical trial, Implanon NXT was inserted in 301 women. The mean insertion time (from the removal of the protection cap of the applicator until retraction of the needle from the arm) was 27.9 seconds (standard deviation (SD) = 29.3, n=291). After insertion, 300 out of 301 (99.7%) Implanon NXT implants were palpable. The single, non-palpable implant was not inserted according to the instructions. For 293 of the 301 subjects, data on palpability was gathered before removal. The implant was palpable for all 293 subjects with data on palpability. For four subjects, palpability was not assessed and another four subjects were lost to follow-up before removal.

In two clinical trials with Implanon NXT implants, a total of 116 subjects underwent two-dimensional x-ray assessments at (after) insertion and/or (before) removal. For 101 out of 103 (98.1%) subjects for whom x-ray assessments were performed at insertion and before removal, Implanon NXT implants were clearly visible; for two subjects the implants were not clearly visible after insertion but were clearly visible before removal. The implants of the 13 subjects with x-ray assessment only at insertion (n=12) or only before removal (n=1) were all clearly visible.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

After the insertion of the implant, etonogestrel is rapidly absorbed into the circulation. Ovulation-inhibiting concentrations are reached within 1 day. Maximum serum concentrations (between 472 and 1270 pg/ml) are reached within 1 to 13 days. The release rate of the implant decreases with time. As a result, serum concentrations decline rapidly over the first few months. By the end of the first year a mean concentration of approximately 200 pg/ml (range 150-261 pg/ml) is measured, which slowly decreases to 156 pg/ml (range 111-202 pg/ml) by the end of the third year. The variations observed in serum concentrations can be partly attributed to differences in body weight.

Distribution

Etonogestrel is for 95.5-99% bound to serum proteins, predominantly to albumin and to a lesser extent to sex hormone binding globulin. The central and total volume of distribution are 27 l and 220 l, respectively, and hardly change during the use of Implanon NXT.

Metabolism

Etonogestrel undergoes hydroxylation and reduction. Metabolites are conjugated to sulfates and glucuronides. Animal studies show that enterohepatic circulation probably does not contribute to the progestagenic activity of etonogestrel.

Elimination

After intravenous administration of etonogestrel, the mean elimination half-life is approximately 25 hours and the serum clearance is approximately 7.5 l/hour. Both clearance and elimination-half-life remain constant during the treatment period. The excretion of etonogestrel and its metabolites, either as free steroids or as conjugates, is with urine and feces (ratio 1.5:1). After insertion in lactating women, etonogestrel is excreted in breast milk with a milk/serum ratio of 0.44-0.50 during the first four months. In lactating women, the mean transfer of etonogestrel to the infant is approximately 0.2% of the estimated absolute maternal etonogestrel daily dose (2.2% when values are normalized per kg body weight). Concentrations show a gradual and statistically significant decrease over the time.

5.3 Preclinical safety data

Toxicological studies did not reveal any effects other than those, which can be explained on the basis of the hormonal properties of etonogestrel, regardless of the route of administration.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Implant

Core: Ethylene vinyl acetate copolymer (28% vinyl acetate, 43 mg)
barium sulfate (15 mg), magnesium stearate (0.1 mg).

Skin: Ethylene vinyl acetate copolymer (15% vinyl acetate, 15 mg).

6.2 Incompatibilities

No incompatibilities are known

6.3 Shelf life

The shelf life of Implanon NXT is 5 years when stored as indicated under Section 6.4 "Special precautions for storage".

Implanon NXT should not be inserted after the expiry date as indicated on the primary package.

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package below 30°C.

6.5 Nature and contents of container

The pack contains one implant (4 cm in length and 2 mm in diameter) which is preloaded in the stainless steel needle of a ready-for-use, disposable, sterile applicator. The applicator containing the implant is packed in a blister pack made of transparent polyethyleneterephthalate glycol (PETG) sealed with a foil lidding. The blister pack is packed in a box together with the package leaflet.

6.6 Instructions for use and handling

See section 4.2 ("Posology and method of administration").

The applicator is for single use only.

If there is any adverse events please inform to

PT Organon Pharma Indonesia Tbk, Jakarta. Telephone : (021) 31107001;

Email : dpoc.indonesia@organon.com

Manufactured by:

N.V. Organon, Oss, The Netherlands

Registered by:
PT Organon Pharma Indonesia Tbk
Pasuruan, Jawa Timur

Presentations

Box, 1 blister @ 1 aplikator *preloaded* dengan 1 implant ; Reg. no.:
DKI1364803659A1

On Medical Prescription Only

Harus dengan resep dokter



S-CCDS-OG8415-IPTx-072023

© 2023 Organon group of companies. All rights reserved.

IMPLANON NXT

Etonogestrel

Susuk/Implan untuk penggunaan subdermal

1. NAMA PRODUK OBAT

Implanon NXT, 68 mg susuk/implan untuk penggunaan subdermal

2. KOMPOSISI KUALITATIF DAN KUANTITATIF

Implanon NXT adalah susuk/implan radiopak, *non-biodegradable*, hanya mengandung progestogen, fleksibel yang dimuat dalam aplikator steril, siap pakai, dan sekali pakai.

Setiap susuk/implan radiopak mengandung 68 mg etonogestrel, dengan laju pelepasan sekitar 60-70 µg/hari dalam minggu ke 5-6 dan menurun menjadi sekitar 35-45µg /hari pada akhir tahun pertama, hingga sekitar 30-40 µg/hari pada akhir tahun kedua dan sekitar 25-30 µg/hari pada akhir tahun ketiga. Aplikator inovatif ini dirancang untuk dioperasikan dengan satu tangan dan membantu memfasilitasi penyisipan susuk/implan subdermal dengan benar. Untuk daftar lengkap zat tambahan, lihat bagian 6.1 "Daftar zat Tambahan".

3. BENTUK SEDIAAN

Susuk/Implan untuk penggunaan subdermal.

Batang lentur, lembut, radiopak, *non-biodegradable*, berwarna putih hingga keputihan dengan panjang 4 cm dan diameter 2 mm.

4. CIRI-CIRI KLINIS

4.1 Indikasi Pengobatan

Kontrasepsi

4.2 Posologi dan metode pemberian

Sebaiknya dipastikan status kehamilan sebelum menggunakan Implanon NXT.

Tenaga kesehatan profesional sangat dianjurkan untuk berpartisipasi dalam sesi pelatihan agar terbiasa menggunakan aplikator Implanon NXT dan teknik untuk penyisipan dan pengeluaran susuk/implan Implanon NXT dan jika diperlukan meminta pengawasan sebelum memasukkan atau mengeluarkan susuk/implan.

Sebelum memasukkan susuk/implan, baca dengan seksama dan ikuti instruksi untuk penyisipan dan pengeluaran susuk/implan di bagian 4.2.3 "Cara menyisipkan Implanon NXT" dan bagian 4.2.4 "Bagaimana mengeluarkan Implanon NXT".

Video yang menunjukkan penyisipan dan pelepasan implan tersedia *online* (www.ImplanonNXTvideos.com). Silakan hubungi PT Organon Pharma Indonesia Tbk, Jakarta. Telepon : (021) 31107000; Email : dpoc.indonesia@organon.com jika Anda memiliki pertanyaan.

Jika Anda tidak yakin tentang langkah-langkah yang diperlukan untuk menyisipkan dan / atau mengeluarkan Implanon NXT dengan aman, jangan mencoba prosedurnya.

4.2.1 Cara menggunakan Implanon NXT

Implanon NXT adalah kontrasepsi hormonal jangka panjang. Sebuah susuk/implan tunggal dimasukkan di bawah kulit dan dapat dibiarkan di tempat selama tiga tahun. Pengeluaran susuk/implan tidak lebih dari tiga tahun setelah

tanggal penyisipan. Akseptor harus diberitahu bahwa ia dapat meminta pengeluaran susuk/implan setiap saat. Tenaga kesehatan profesional dapat mempertimbangkan untuk melakukan penggantian susuk/implan sebelum waktunya pada wanita yang memiliki berat badan berlebih (lihat bagian 4.4.1 "Peringatan"). Setelah pengeluaran implan, penyisipan langsung susuk/implan lain akan menghasilkan perlindungan kontrasepsi lanjutan. Jika wanita tersebut tidak ingin terus menggunakan Implanon NXT, tapi ingin terus mencegah kehamilan maka metode kontrasepsi lain harus direkomendasikan.

Dasar keberhasilan penggunaan dan pengangkatan Implanon NXT adalah dengan melakukan penyisipan subdermal yang benar dan hati-hati sesuai dengan instruksi. **Jika susuk/implan tidak disisipkan sesuai dengan instruksi (lihat bagian 4.2.3 "Cara menyisipkan Implanon NXT"), dan pada hari yang sesuai (lihat bagian 4.2.2 "Kapan memasang Implanon NXT" , hal ini dapat mengakibatkan kehamilan yang tidak diinginkan.** Susuk/implan yang disisipkan terlalu dalam dari bagian subdermal (penyisipan dalam) kemungkinan susuk/implan tidak akan teraba dan pengeluaran susuk/implan akan menjadi sulit (lihat 4.2.4 "Bagaimana mengeluarkan Implanon NXT" dan 4.4.1 "Peringatan").

Susuk/implan Implanon NXT harus dimasukkan di bawah kulit yaitu di bawah kulit di bagian dalam lengan atas yang tidak dominan. Tempat penyisipan diatas otot trisep sekitar 8-10 cm (3-4 inci) dari epikondilus medial humerus dan 3-5 cm (1,25-2 inci) posterior ke (bawah) sulkus (alur) antara otot bisep dan otot trisep. Lokasi ini dimaksudkan untuk menghindari pembuluh darah besar dan saraf terletak dalam dan sekitar sulkus (lihat Gambar 2a dan 2b).

Segera setelah penyisipan, keberadaan susuk/implan harus diverifikasi dengan cara palpasi. Bila susuk/implan tidak dapat diraba atau ketika

keberadaan susuk/implan diragukan, lihat bagian 4.2.3 "Cara menyisipkan Implanon NXT".

Paket Implanon NXT berisi Kartu Pengguna ditujukan untuk perempuan yang merekam nomor batch susuk/implan. Tenaga kesehatan profesional diminta untuk mencatat tanggal penyisipan, lengan tempat disisipkan dan hari pengeluaran pada Kartu Pengguna. Paket ini juga mencakup label perekat yang menunjukkan nomor batch dan dimaksudkan untuk catatan bagi Tenaga kesehatan profesional.

4.2.2 Kapan memasang implanon NXT

PENTING: Singkirkan kemungkinan hamil sebelum memasang susuk/implan.

Waktu penyisipan tergantung pada riwayat kontrasepsi terakhir wanita, sebagai berikut:

Tidak menggunakan kontrasepsi hormonal sebelumnya pada bulan sebelumnya
Susuk/implan harus dipasang antara hari ke-1 (hari pertama menstruasi) dan hari ke-5 siklus menstruasi, bahkan jika masih menstruasi.

Jika disisipkan seperti yang disarankan, kontrasepsi cadangan tidak perlu. Jika menyimpang dari waktu yang disarankan harus dianjurkan untuk menggunakan metode penghalang sampai 7 hari setelah pemasangan. Jika hubungan seksual telah terjadi, harus menyingkirkan kemungkinan kehamilan.

Mengubah metode kontrasepsi lain ke Implanon NXT

Mengubah dari metode kontrasepsi hormonal kombinasi (kontrasepsi oral kombinasi (KOK), cincin vagina atau patch transdermal)

Susuk/Implan harus dimasukkan sebaiknya pada hari setelah tablet aktif terakhir (tablet terakhir yang mengandung zat aktif) dari KOK sebelumnya, namun selambat-lambatnya pada hari setelah interval tablet plasebo atau tablet-bebas dari KOK sebelumnya. Dalam kasus riwayat penggunaan metode kontrasepsi

cincin vagina atau patch transdermal sebelumnya maka susuk/implan harus dimasukkan sebaiknya pada hari pengeluaran dan paling lambat ketika aplikasi berikutnya seharusnya dilakukan.

Jika dipasang seperti yang disarankan, kontrasepsi cadangan tidak diperlukan. Jika menyimpang dari waktu yang disarankan harus dianjurkan untuk menggunakan metode penghalang sampai 7 hari setelah pemasangan. Jika hubungan seksual telah terjadi, harus menyingkirkan kemungkinan kehamilan.

Mengubah dari metode kontrasepsi yang hanya mengandung progestogen (mis. pil yang hanya mengandung progestogen, suntik, susuk/implan, atau *Intra Uterine System* (IUS))

Karena terdapat beberapa jenis metode kontrasepsi yang hanya mengandung progestogen maka penyisipan susuk/implan harus dilakukan sebagai berikut:

- Kontrasepsi Suntik: Masukkan susuk/implan pada hari injeksi berikutnya jatuh tempo.
- Pil yang hanya mengandung progestogen: Seorang wanita dapat beralih dari Pil yang hanya mengandung progestogen ke Implanon NXT kapanpun pada bulan selanjutnya. Susuk/implan harus dipasang dalam waktu 24 jam setelah minum tablet terakhir.
- Implan / *Intra Uterine System* (IUS): pasang susuk/implan pada hari yang sama susuk/ implant sebelumnya atau IUS diangkat.

Jika dipasang seperti yang disarankan, kontrasepsi cadangan tidak diperlukan. Jika menyimpang dari waktu yang disarankan, wanita tersebut harus dianjurkan untuk menggunakan metode penghalang sampai 7 hari setelah pemasangan. Jika hubungan seksual telah terjadi, harus disingkirkan kemungkinan kehamilan.

Setelah aborsi atau keguguran

- Trimester pertama: Susuk/implan tersebut harus dipasang dalam waktu 5 hari setelah aborsi trimester pertama atau keguguran.

- Trimester kedua: pasang susuk/implan antara 21 sampai dengan 28 hari setelah aborsi trimester kedua atau keguguran.

Jika dipasang seperti yang disarankan, kontrasepsi cadangan tidak diperlukan. Jika menyimpang dari waktu yang disarankan harus dianjurkan untuk menggunakan metode penghalang sampai 7 hari setelah pemasangan. Jika hubungan seksual telah terjadi, harus disingkirkan kemungkinan kehamilan.

Pascapersalinan

- Menyusui: Susuk/implan harus dipasang setelah minggu keempat pascapersalinan (lihat bagian 4.6 "Kehamilan dan menyusui"). Wanita tersebut harus dianjurkan untuk menggunakan metode penghalang sampai 7 hari setelah pemasangan. Jika hubungan seksual telah terjadi, harus disingkirkan kemungkinan kehamilan.
- Tidak menyusui: Susuk/implan harus dipasang antara 21 sampai dengan 28 hari pascapersalinan. Jika dipasang seperti yang disarankan, kontrasepsi cadangan tidak diperlukan. Jika Susuk/implan dipasang paling lambat 28 hari pascapersalinan, harus dianjurkan untuk menggunakan metode penghalang sampai 7 hari setelah pemasangan. Jika hubungan seksual telah terjadi, harus disingkirkan kemungkinan kehamilan.

4.2.3 Cara menyisipkan Implanon NXT

Dasar keberhasilan penggunaan dan pengeluaran Implanon NXT berikutnya adalah penyisipan subdermal yang benar dan hati-hati dilakukan pada lengan yang non-dominan sesuai dengan petunjuk. Baik tenaga kesehatan profesional dan pasien wanita harus bisa merasakan susuk/implan di bawah kulit pasien wanita setelah penempatannya.

Susuk/Implan harus dimasukkan subdermal tepat di bawah kulit di sisi dalam lengan atas yang tidak dominan.

- Susuk/implan yang diinsersi terlalu dalam dari bagian subdermal (insersi dalam) kemungkinan susuk/implan tidak akan teraba dan pencabutan susuk/implan akan menjadi sulit (lihat 4.2.4 “Bagaimana mengeluarkan Implanon NXT” dan 4.4.1 “Peringatan”).
- Jika susuk/implan dimasukkan terlalu dalam, kerusakan saraf atau pembuluh darah dapat terjadi. Insersi terlalu dalam atau salah dapat mengakibatkan parestesia (akibat kerusakan saraf) dan migrasi susuk/implan (karena penyisipan intramuskular atau fasia), dan dapat juga terjadi kasus yang jarang yaitu penyisipan intravaskular.

Penyisipan Implanon NXT harus dilakukan dalam kondisi steril dan hanya dilakukan oleh tenaga kesehatan profesional yang paham dengan prosedur ini. Penyisipan susuk/implan hanya boleh dilakukan dengan aplikator yang tersedia.

Prosedur Penyisipan

Untuk membantu memastikan implan dimasukkan tepat di bawah kulit, tenaga kesehatan profesional berada pada posisi untuk melihat kemajuan jarum dengan melihat aplikator dari samping dan bukan dari atas lengan. Dari sisi samping, tempat penyisipan dan perpindahan jarum di bawah kulit dapat jelas terlihat.

Untuk tujuan ilustratif, Menggambarkan lengan sebelah kiri.

- Pasien wanita harus berbaring pada meja periksa dengan lengan non-dominan menekuk pada siku dan menghadap keluar sehingga tangannya di bawah kepalanya (atau sedekat mungkin) (Gambar 1).

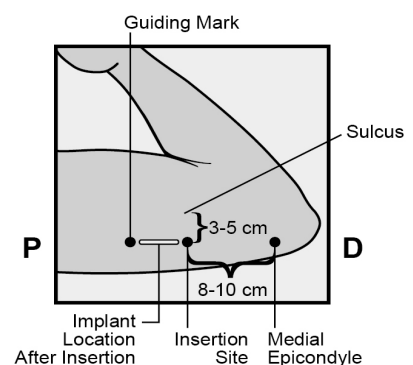


Gambar 1



Identifikasi lokasi penyisipan susuk/implan, yang berada di bagian dalam lengan atas yang tidak dominan. Tempat penyisipan berada di atas otot trisep sekitar 8-10 cm (3-4 inci) dari epikondilus medialis humerus, dan 3 - 5 cm (1,25 - 2 inci) posterior ke (bawah) sulkus (alur) diantara otot bisep dan trisep (Gambar 2a, 2b, dan 2c). Lokasi ini dimaksudkan untuk menghindari pembuluh darah dan saraf yang berada terletak di dalam dan sekitar ulkus. Jika tidak mungkin untuk memasukkan implan di lokasi ini (misalnya pada wanita dengan lengan tipis), harus dimasukkan sejauh mungkin dari sulkus posterior.

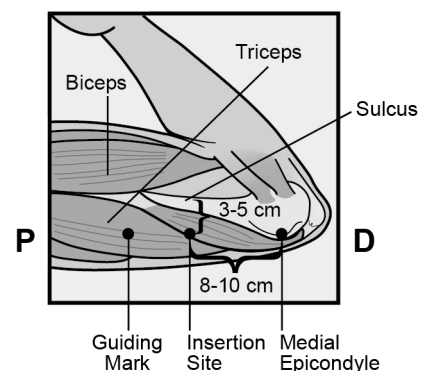
- Buat dua tanda dengan marker bedah : pertama, tandai tempat dimana susuk/implan akan dimasukkan, dan kedua, tandai tempat pada 5 sentimeter (2 inci) proksimal (ke arah bahu) dari tanda yang pertama (Gambar 2a dan 2 b). Tanda yang kedua ini (tanda pembimbing) akan berfungsi sebagai pengarah pada saat penyisipan.



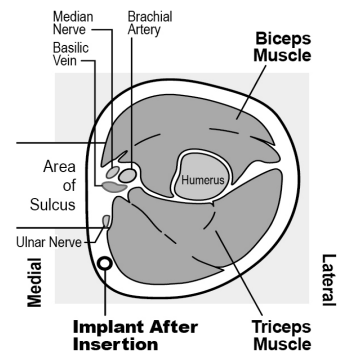
Gambar 2a

P, proksimal (ke arah bahu);

D, distal (ke arah siku)



Gambar 2b



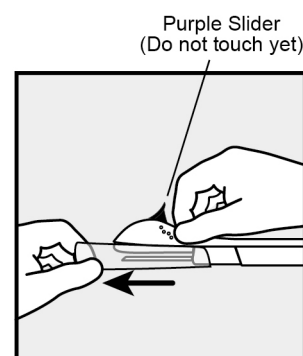
Gambar 2c

Penampang melintang dari lengan kiri atas, yang dilihat dari siku

Medial (sisi dalam lengan)

Lateral (sisi luar lengan)

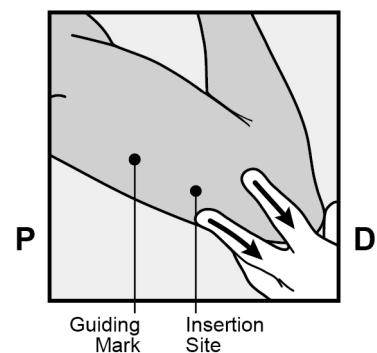
- Setelah menandai lengan, pastikan tempat berada di lokasi yang benar di bagian dalam lengan.
- Bersihkan kulit dari tempat lokasi penyisipan ke tanda pembimbing dengan cairan antiseptik.
- Lakukan anestesi pada area penyisipan (contohnya dengan semprotan anestesi atau dengan menyuntikkan 2 ml lidocaine 1% di bawah kulit sepanjang area penyisipan).
- Lepaskan aplikator steril sekali pakai (yang disertakan bersama Implanon NXT) dari blisternya. Aplikator tidak boleh digunakan jika sterilitas diragukan.
- Pegang aplikator tepat di atas jarum pada permukaan bertekstur. Lepaskan tutup pelindung transparan dengan menggesernya horisontal ke arah panah menjauhi jarum (Gambar 3). Jika tutup tidak mudah dilepaskan, aplikator tidak boleh digunakan.



Gambar 3

Anda harus melihat susuk/implan berwarna putih dengan melihat ke ujung jarum. Jangan sentuh *slider* ungu sampai Anda telah memasukan jarum sepenuhnya secara subdermal, karena akan menarik kembali jarum dan melepaskan susuk/implan dari aplikator sebelum saatnya.

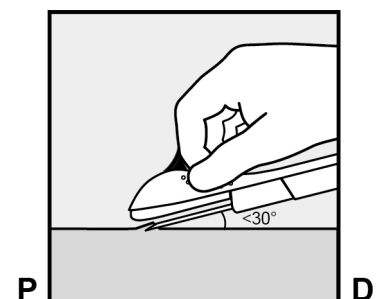
- Jika penggeser ungu dilepaskan sebelum waktunya, ulangi prosedur dengan menggunakan aplikator baru.
- Dengan tangan satunya, regangkan kulit di sekitar area penyisipan ke arah siku (Gambar 4).



Gambar 4

Implan harus dimasukkan secara subdermal tepat di bawah kulit (lihat bagian 4.4.1 “Peringatan”).

Untuk membantu memastikan implan dimasukkan tepat di bawah kulit, Anda harus memposisikan diri untuk melihat kemajuan jarum dengan meninjau aplikator dari samping dan bukan dari atas lengan. Dari tinjauan samping Anda dapat dengan jelas

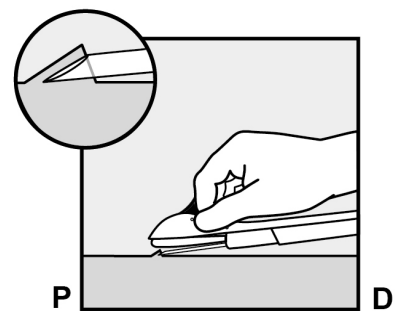


Gambar 5a

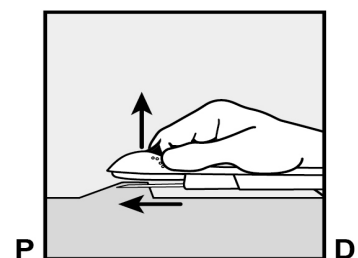
melihat lokasi penyisipan dan pergerakan jarum tepat di bawah kulit (lihat Gambar 6).

- Tusuk kulit dengan ujung jarum sedikit miring dengan sudut kurang dari 30° (Gambar 5a).
- Masukkan jarum sampai bevel (pembukaan ujung yang miring) tepat di bawah kulit (dan tidak ada lagi) (Gambar 5b). Jika Anda memasukkan jarum lebih dalam dari pada bevel, tarik jarum sampai hanya bevel yang ada di bawah kulit.
- Turunkan aplikator ke posisi hampir horisontal. Untuk memfasilitasi penempatan subdermal kulit dengan jarum, sambil menggeser jarum masukkan sampai seluruh panjang jarum (Gambar 6). Anda mungkin merasakan sedikit hambatan namun jangan mengerahkan tenaga berlebihan. Jika jarum tidak berhasil dimasukkan seluruhnya berarti susuk/implan tidak dapat dimasukkan dengan baik.

Jika ujung jarum muncul dari kulit sebelum penyisipan jarum selesai, jarum harus ditarik ke belakang dan disesuaikan kembali ke posisi subdermal sebelum menyelesaikan prosedur penyisipan.

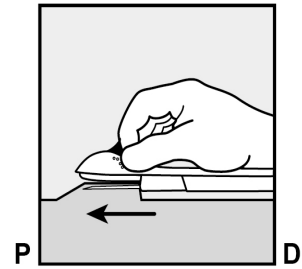


Gambar 5b

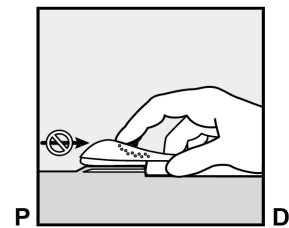


Gambar 6

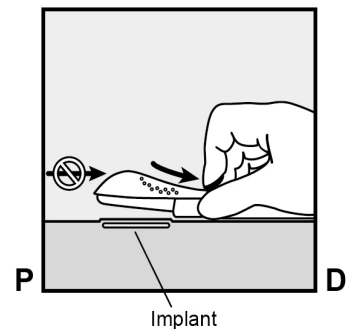
- Jaga aplikator dalam posisi yang sama dengan jarum, dimasukkan sepanjang jarum tersebut (Gambar 7). Jika diperlukan, Anda dapat menggunakan tangan Anda yang lain untuk menstabilkan aplikator.
- Buka kunci slider ungu dengan menekan sedikit ke bawah (Gambar 8a). Pindahkan slider sepenuhnya ke belakang sampai berhenti. Jangan memindahkan (🚫➡️) aplikator sambil menggerakkan slider ungu (Gambar 8b). Susuk/implan kini berada di posisi akhir subdermal, dan jarum akan terkunci didalam tubuh aplikator. Aplikator sekarang dapat dikeluarkan (Gambar 8c).



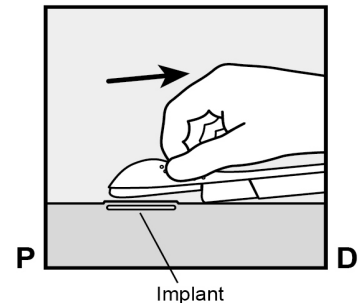
Gambar 7



Gambar 8a



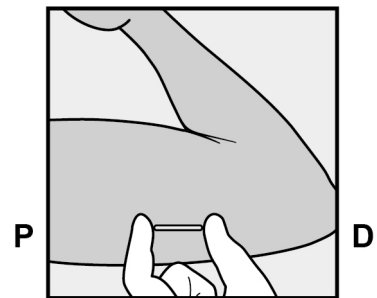
Gambar 8b



Gambar 8c

Jika aplikator tidak dijaga dalam posisi yang sama selama prosedur ini atau jika *slider* ungu tidak bergerak sepenuhnya kembali sampai berhenti, implan tidak akan dimasukkan dengan benar dan mungkin menonjol dari tempat penyisipan. Jika implan menonjol dari tempat penyisipan, keluarkan implan dan lakukan prosedur baru di tempat penyisipan yang sama menggunakan aplikator baru. Jangan mendorong implan yang menonjol ke dalam sayatan.

- Letakkan verban perekat kecil di atas lokasi penyisipan.
- Selalu pastikan susuk/implan terdapat pada lengan pasien segera setelah penyisipan dengan melakukan perabaan / palpasi. Dengan meraba kedua ujung susuk/implan, Anda dapat mengkonfirmasi keberadaan batang dengan panjang 4 cm (Gambar 9). Lihat dibawah ini “Jika batang susuk/implan tidak teraba”setelah penyisipan.



Gambar 9

- Minta agar pasien meraba susuk/implan.
- Letakkan kassa steril dengan verban tekanan untuk meminimalkan memar. Pasien dapat membuang verban tekanan dalam 24 jam dan verban kecil adhesiv di atas lokasi penyisipan setelah 3-5 hari.
- Lengkapi Kartu Pengguna dan berikan pada pasien untuk disimpan. Lengkapi juga labelnya dan tempelkan pada rekam medis pasien.
- Aplikator yang ada hanya dapat digunakan sekali saja dan harus dibuang dengan cara yang benar sesuai dengan peraturan setempat mengenai penanganan sampah/limbah *biohazardous*.

Jika batang susuk/implan tidak teraba setelah penyisipan:

Jika Anda tidak dapat meraba atau meragukan keberadaan susuk/implan, susuk/implan kemungkinan tidak masuk atau mungkin tidak terselipkan cukup dalam:

- Periksa aplikator. Jarum harus sepenuhnya ditarik dan hanya ujung berwarna ungu yang terlihat.
Gunakan metode lain untuk mengkonfirmasi keberadaan susuk/implan. Mengingat sifat radiopak susuk/implan, metode yang sesuai untuk lokalisasi adalah X-ray dua dimensi dan X-Ray *computerized tomography* (CT-scan). *Ultrasonography* (USG) dengan *transducer array* yang memiliki frekuensi tinggi linear (10 MHz atau lebih) atau *magnetic resonance imaging* (MRI) dapat digunakan. Jika metode pencitraan ini gagal, disarankan untuk memverifikasi keberadaan susuk/implan dengan mengukur tingkat etonogestrel pada sampel darah dari wanita tersebut. Dalam hal ini PT Organon Pharma Indonesia Tbk akan memberikan prosedur yang sesuai protokol.
- Metode kontrasepsi nonhormonal harus digunakan pada pasien wanita, sampai Anda dapat memverifikasi keberadaan susuk/implan.
- Implan yang posisinya sangat dalam harus dilokalisasi dan dikeluarkan sesegera mungkin untuk menghindari potensi berpindah jauh (lihat bagian 4.4.1)

4.2.4 Bagaimana mengeluarkan Implanon NXT



Pengeluaran implan harus dilakukan dalam kondisi aseptik oleh seorang tenaga kesehatan profesional yang mengerti dengan teknik pengeluaran. **Jika Anda tidak terbiasa dengan teknik pengeluaran ini, hubungi PT Organon Pharma Indonesia Tbk untuk informasi lebih lanjut.**

Sebelum memulai prosedur pengeluaran, tenaga kesehatan profesional harus memeriksa lokasi implan. Periksa lokasi susuk/implan yang tepat di lengan dengan palpasi.

Jika implan tidak teraba, konsultasikan Kartu Pengguna atau rekam medis untuk memverifikasi lengan yang mengandung implan. Jika implan tidak dapat diraba, implan mungkin terletak jauh atau berpindah. Pertimbangkan bahwa itu mungkin terletak dekat dengan pembuluh dan saraf. Pengeluaran implan yang tidak dapat diraba hanya harus dilakukan oleh tenaga kesehatan profesional yang berpengalaman dalam mengeluarkan implan yang ditempatkan dalam dan mengerti dengan lokasi implan dan anatomi lengan. Hubungi PT Organon Pharma Indonesia Tbk untuk informasi lebih lanjut.

Lihat pada bagian di bawah ini “Lokalisasi dan pencabutan susuk/implan non-palpasi” jika susuk/implan tidak dapat diraba.

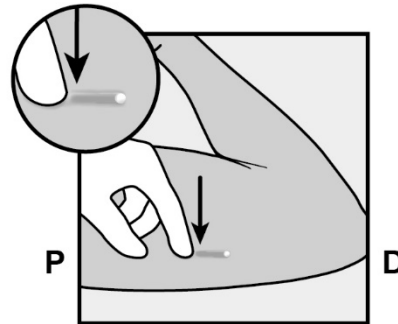
Prosedur untuk mencabut susuk/implan yang teraba

Untuk tujuan ilustratif, gambar menggambarkan lengan sebelah kiri

- Wanita berbaring telentang di atas meja. Lengan harus diposisikan dengan siku tertekuk dan tangan di bawah kepala (atau sedekat mungkin). (Lihat Gambar 1).



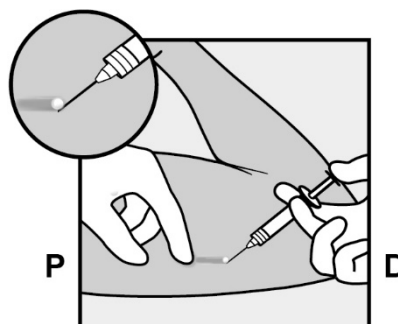
- Cari implan dengan palpasi. Dorong ujung implan yang paling dekat dengan bahu (Gambar 10) untuk menstabilkan: tonjolan harus muncul yang menunjukkan ujung implan yang paling dekat dengan siku. **Jika ujungnya tidak muncul, pengangkatan implan mungkin lebih menantang** dan harus dilakukan oleh penyedia yang berpengalaman dengan membuang implan yang lebih dalam. Hubungi PT Organon Pharma Indonesia Tbk untuk informasi lebih lanjut.
- Tandai ujung distal (ujung paling dekat dengan siku), misalnya, dengan penanda bedah (Gambar 9).
- Bersihkan daerah tempat sayatan dengan larutan antiseptik.



Gambar 10

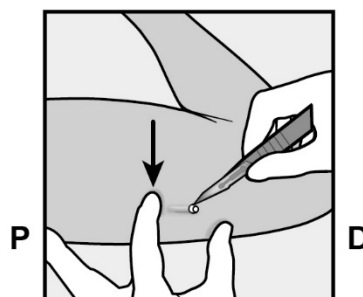
P, proksimal (ke arah bahu);
D, distal (ke arah siku)

- Lakukan anestesi pada lokasi, misalnya, dengan 0,5 sampai 1 ml lidokain 1% dimana sayatan akan dibuat (Gambar 11). Pastikan untuk menyuntikkan anestesi lokal di **bawah** susuk/implan agar susuk/implan tersebut tetap dekat dengan permukaan kulit. Penyuntikan anestesi lokal di atas implan dapat membuat pengeluaran lebih sulit.



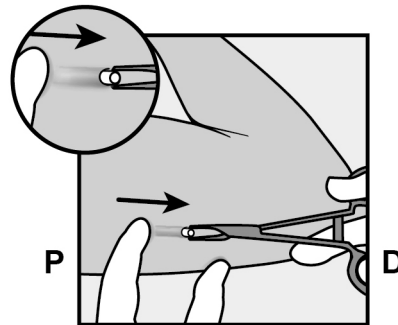
Gambar 11

- Dorong ujung dari susuk/implan yang paling dekat dari bahu (Gambar 12) untuk menstabilkan seluruh prosedur. Mulai dari ujung susuk/implan yang paling dekat dengan siku, buat sayatan memanjang (sejajar dengan implan) 2 mm ke arah siku. Berhati-hatilah untuk tidak memotong permukaan implan.

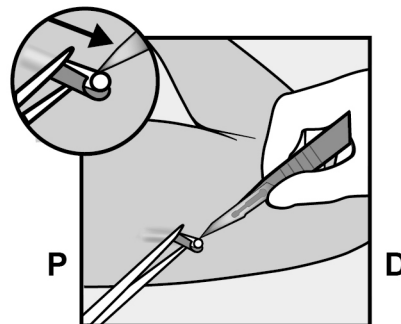


Gambar 12

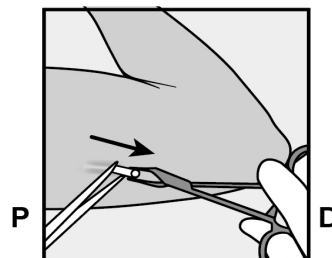
- Ujung implan harus keluar dari sayatan jika tidak dorong susuk/implan menuju sayatan sampai ujung terlihat. Pegang susuk/implan dengan forseps dan jika memungkinkan keluarkan susuk/implan (Gambar 13). Jika diperlukan, dengan hati-hati lepaskan jaringan yang menempel dari ujung implan dengan menggunakan pembedahan tumpul. Jika ujung implan tidak terekspose setelah pembedahan tumpul buat sayatan ke jaringan selubung dan kemudian lepaskan implan dengan tang (Gambar 14 dan 15).



Gambar 13



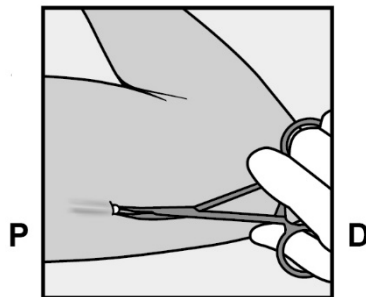
Gambar 14



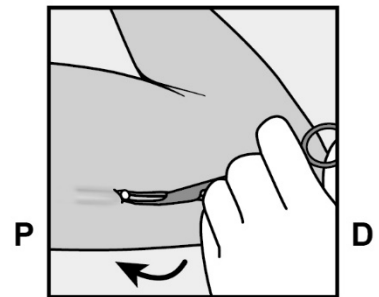
Gambar 15



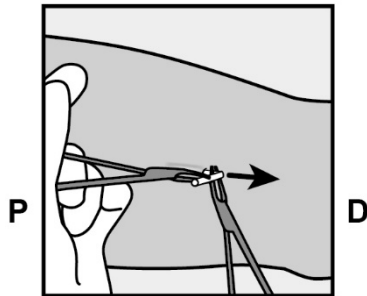
- Jika ujung susuk/implan tidak terlihat pada saat disayat, masukkan forsep (sebaiknya melengkung pada forsep nyamuk, dengan ujung mengarah ke atas) secara dangkal (Gambar 16) ke dalam sayatan. Dengan lembut pegang implan dan pindahkan forseps atas ke tangan Anda satunya (Gambar 17). Dengan forsep yang kedua hati-hati bedah jaringan di sekitar susuk/implan dengan seksama dan raih susuk/implan (Gambar 18). Susuk/implan kemudian dapat diambil. Jika implan tidak dapat dipegang, hentikan prosedur dan rujuk wanita tersebut ke tenaga kesehatan profesional yang memiliki pengalaman dalam mengeluarkan implan yang sulit atau hubungi PT Organon Pharma Indonesia Tbk.



Gambar 16



Gambar 17



Gambar 18

- Pastikan bahwa seluruh susuk/implan, yang panjangnya 4 cm, telah diangkat dengan mengukur panjangnya. Terdapat beberapa pelaporan mengenai susuk/implan yang patah ketika berada di lengan pasien. Pada beberapa kasus, pengeluaran yang sulit dari susuk/implan yang patah telah dilaporkan. Jika susuk/implan hanya dapat diangkat parsial (kurang dari 4 cm), bagian yang tersisa harus diangkat dengan mengikuti petunjuk di bagian 4.2.4 "Bagaimana mengeluarkan Implanon NXT".
- Jika pasien ingin terus menggunakan Implanon NXT, susuk/implan baru dapat dimasukkan segera setelah susuk/implan lama diambil menggunakan sayatan yang sama selama posisi berada di lokasi yang benar (Bagian 4.2.5 "Bagaimana mengganti Implanon NXT").
- Setelah melepas susuk/implan, tutup sayatan dengan penutup luka adhesiv steril.
- Pasang kassa steril dengan verban tekanan untuk meminimalkan memar. dapat membuka verban tekanan setelah 24 jam dan penutup luka adhesiv steril setelah 3 - 5 hari.

Pencarian dan pelepasan susuk/implan yang tidak teraba.

Terdapat beberapa laporan yang jarang mengenai berpindahnya susuk/implan; biasanya menyebabkan perpindahan lokasi minor dari posisi awal (Lihat juga bagian 4.4.1

“Peringatan”), tetapi dapat menyebabkan susuk/implan menjadi tidak teraba di lokasi dimana susuk/implan ditempatkan. Susuk/implan yang dimasukkan terlalu dalam atau yang telah berpindah mungkin tidak akan teraba dan oleh karena itu terdapat prosedur, seperti dijelaskan dibawah ini, yang mungkin diperlukan untuk pencarian susuk/implan.

Implan yang tidak dapat dipalpasi harus selalu ditempatkan sebelum mencoba membuang. Mengingat sifat radiopak implan, metode yang sesuai untuk lokalisasi termasuk X-ray komputer dan X-ray dua dimensi (CT). Pemindaian ultrasound (USS) dengan transduser array linear frekuensi tinggi (10 MHz atau lebih tinggi) atau magnetic resonance imaging (MRI) dapat digunakan. Setelah implan dilokalisasi di lengan, implan harus diangkat oleh tenaga kesehatan profesional yang berpengalaman dalam mengeluarkan implan yang ditempatkan dalam dan mengerti dengan anatomi lengan. Penggunaan panduan ultrasound selama pemindahan harus dipertimbangkan.

Jika susuk/implan tidak dapat ditemukan di lengan setelah upaya pencarian yang komprehensif, pertimbangkan untuk menerapkan teknik pencitraan dada sebagai kejadian yang jarang dari perpindahan ke pembuluh darah paru yang telah dilaporkan. Jika susuk/implan terletak di bagian dada, prosedur bedah atau endovascular mungkin diperlukan untuk pencabutan; konsultasikan juga kepada tenaga kesehatan profesional yang sudah familiar dengan anatomi bagian dada.

Jika suatu saat metode pencitraan ini gagal untuk menemukan lokasi implant/susuk, penentuan tingkat etonogestrel dalam darah dapat digunakan untuk memverifikasi keberadaan susuk/implan. Silahkan hubungi PT Organon Pharma Indonesia Tbk untuk keterangan lebih lanjut.

Jika susuk/implan berpindah dalam lengan, pencabutan mungkin memerlukan prosedur pembedahan minor dengan sayatan yang lebih besar atau prosedur bedah di ruang operasi. Pencabutan susuk/implan harus dilakukan dengan hati-hati untuk membantu mencegah kerusakan struktur saraf atau pembuluh darah yang lebih dalam di lengan.

Implan yang tidak teraba dan tertanam dalam harus dikeluarkan oleh tenaga kesehatan profesional yang sudah familiar dengan anatomi bagian lengan dan pengeluaran implan yang tertanam dalam.

Operasi eksplorasi tanpa pengetahuan tentang lokasi yang tepat dari susuk/implan sangat tidak dianjurkan.

Silakan menghubungi PT Organon Pharma Indonesia Tbk untuk informasi lebih lanjut.

4.2.5 Bagaimana mengganti Implanon NXT

Penggantian segera dapat dilakukan setelah pengambilan susuk/implan sebelumnya dan mirip dengan prosedur penyisipan yang telah dijelaskan dalam bagian 4.2.3 "Cara menyisipkan Implanon NXT".

Susuk/implan baru dapat dimasukkan pada lengan yang sama, dan melalui sayatan yang sama darimana susuk/implan sebelumnya dikeluarkan, selama posisi berada di lokasi yang benar, yaitu : 8-10 cm dari epikondilus medial dari tulang humerus dan 3-5 cm posterior ke (di bawah) sulkus (lihat bagian 4.2.3) . Jika sayatan yang sama digunakan untuk memasukkan susuk/implan baru, lakukan anestesi di tempat penyisipan (misalnya 2 ml lidokain (1%)) disuntikkan tepat di bawah kulit dimulai pada sayatan sebelumnya sepanjang 'kanal penyisipan ' dan ikuti langkah-langkah selanjutnya dalam instruksi penyisipan.

4.3 Kontraindikasi

Kontrasepsi yang hanya mengandung Progestogen tidak boleh digunakan jika terdapat salah satu kondisi yang tercantum di bawah ini. Jika kondisi ini muncul untuk pertama kalinya selama penggunaan Implanon NXT, produk harus dihentikan segera.

- Diketahui atau diduga hamil.
- Gangguan vena tromboemboli aktif

- Dideteksi atau tersangka keganasan sensitif steroid.
- Keberadaan atau riwayat tumor hati (jinak atau ganas).
- Keberadaan atau riwayat penyakit hati berat selama nilai-nilai fungsi hati belum kembali normal.
- Perdarahan vagina yang belum dapat ditegakkan diagnosisnya.
- Hipersensitivitas terhadap zat aktif atau salah satu dari zat tambahan Implanon NXT.

4.4 Peringatan khusus dan pencegahan khusus untuk penggunaan

4.4.1 Peringatan

Jika terdapat salah satu kondisi / faktor resiko yang disebutkan di bawah ini maka manfaat penggunaan progestagen harus dibandingkan terhadap risiko yang mungkin terjadi pada tiap individu dan didiskusikan dengan pasien sebelum dia memutuskan untuk menggunakan Implanon NXT. Jika kondisi semakin parah atau pertama kali timbulnya salah satu kondisi ini maka pasien harus menghubungi tenaga kesehatan profesional. Tenaga kesehatan profesional akan memutuskan apakah penggunaan Implanon NXT harus dihentikan.

Kanker Payudara

- Resiko untuk kanker payudara pada umumnya meningkat dengan bertambahnya usia. Selama pemakaian kontrasepsi oral (KO) (kombinasi) resiko terkena kanker payudara sedikit meningkat. Peningkatan resiko ini menghilang secara bertahap dalam waktu 10 tahun setelah dihentikannya penggunaan KO dan tidak terkait dengan durasi penggunaan, tetapi terkait dengan usia perempuan saat menggunakan KO. Perkiraan jumlah kasus yang didiagnosis per 10000 perempuan yang menggunakan kontrasepsi oral kombinasi (hingga 10 tahun setelah berhenti) relatif terhadap perempuan yang tidak pernah menggunakan pada periode yang sama dan dihitung untuk kelompok usia masing-masing adalah: 4,5 / 4 (16-19 tahun), 17,5/16 (20-24 tahun), 48,7/44 (25-29 tahun), 110/100 (30-34 tahun),

180/160 (35-39 tahun) dan 260/230 (40-44 tahun). Resiko pada pengguna metode kontrasepsi yang hanya mengandung progestogen kemungkinan besar serupa dengan pengguna metode kontrasepsi oral kombinasi. Namun, untuk metode ini, bukti-bukti kurang meyakinkan. Dibandingkan dengan resiko terkena kanker payudara dalam hidup maka peningkatan resiko yang terkait dengan kontrasepsi oral adalah rendah. Kasus kanker payudara pada pengguna KO cenderung kurang dibandingkan pada mereka yang belum pernah menggunakan kontrasepsi oral. Peningkatan resiko diamati pada pengguna KO dapat terjadi karena diagnosis dini, efek biologis dari KO atau kombinasi keduanya.

Penyakit Hati

- Ketika terjadi gangguan fungsi hati akut atau kronik maka pasien harus dirujuk ke dokter ahli untuk pemeriksaan dan saran lebih lanjut.

Kejadian Vaskular Lainnya

- Pada penelitian epidemiologi didapatkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral kombinasi berkaitan peningkatan kejadian tromboemboli vena (VTE, trombosis vena dalam dan emboli paru). Meskipun relevansi klinis dari temuan ini untuk penggunaan etonogestrel (metabolit aktif desogestrel secara biologis) sebagai kontrasepsi tanpa adanya komponen estrogenik tidak diketahui, susuk/implan harus diangkat jika trombosis ditegakkan. Pengangkatan susuk/implan juga harus dipertimbangkan dalam kasus imobilisasi jangka panjang disebabkan operasi atau penyakit. Meskipun Implanon NXT secara biologis merupakan kontrasepsi progestogen saja, dianjurkan untuk menilai faktor risiko yang diketahui meningkatkan risiko tromboemboli vena dan arteri. Wanita dengan riwayat gangguan tromboemboli harus waspada akan kemungkinan kambuh.
- Terdapat laporan pascapemasaran mengenai kejadian serius tromboemboli vena dan arteri termasuk kasus emboli paru (beberapa diantaranya fatal), trombosis vena dalam, infark miokard dan stroke pada

wanita yang menggunakan susuk/implan etonogestrel. Implanon NXT harus diangkat bila terjadi trombosis.

Peningkatan Tekanan Darah

- Jika hipertensi berkelanjutan berkembang selama penggunaan Implanon NXT, atau jika terjadi peningkatan tekanan darah yang bermakna dan tidak dapat diatasi dengan terapi antihipertensi maka penghentian penggunaan Implanon NXT harus dipertimbangkan.

Efek Pada Metabolisme Karbohidrat dan Lemak

- Meskipun progestogen mungkin memiliki efek pada resistensi insulin perifer dan toleransi glukosa, tidak ada bukti yang mendukung kebutuhan untuk mengubah regimen terapeutik pada penderita diabetes yang hanya menggunakan kontrasepsi mengandung progestogen saja. Namun, perempuan diabetes harus diamati dengan cermat saat menggunakan metode kontrasepsi hanya mengandung progestogen.
- Wanita yang diobati hiperlipidemia harus diawasi dengan ketat jika mereka memilih untuk menggunakan implanon NXT. Beberapa progestogen dapat meningkatkan kadar LDL dan dapat membuat kontrol hiperlipidemia lebih sulit.

Kloasma

- Kloasma terkadang dapat terjadi, terutama pada wanita dengan riwayat kloasma gravidarum. Wanita dengan kecenderungan untuk kloasma harus menghindari paparan sinar matahari atau radiasi ultraviolet saat menggunakan Implanon NXT.

Berat Badan

- Efek kontrasepsi Implanon NXT berhubungan dengan kadar plasma etonogestrel, yang berbanding terbalik dengan berat badan, dan berkurang seiring dengan waktu setelah penyisipan. Pengalaman klinis pada wanita dengan berat badan yang lebih berat pada tahun ketiga penggunaan susuk/implan adalah terbatas. Oleh karena itu tidak bisa dikesampingkan bahwa efek kontrasepsi pada kelompok wanita ini selama tahun ketiga

mungkin lebih rendah dibandingkan wanita dengan berat badan normal. Sehingga tenaga kesehatan profesional dapat mempertimbangkan penggantian susuk/implan sebelumnya pada wanita dengan berat badan lebih berat.

Komplikasi dalam Pemasangan

- Penolakan mungkin terjadi terutama jika susuk/implan dimasukkan tidak sesuai dengan petunjuk yang diberikan pada bagian 4.2.3 "Cara menyisipkan Implanon NXT", atau sebagai akibat dari peradangan lokal.
- Terdapat laporan tentang berpindahnya susuk/implan dalam lengan dari tempat awalnya susuk/implan tersebut diinsersikan yang mungkin berhubungan dengan insersi awal yang terlalu dalam (lihat bagian 4.2.3 'Cara menyisipkan Implanon NXT') atau adanya tenaga eksternal (yaitu manipulasi susuk/implan atau kontak olahraga). Terdapat juga laporan pasca pemasangan yang jarang terjadi mengenai susuk/implan yang terdapat di dalam pembuluh darah lengan dan arteri paru, yang kemungkinan berhubungan dengan insersi yang terlalu dalam atau insersi pada intravaskuler. Pada kasus dimana susuk/implan berpindah di dalam lengan dari tempat semula susuk/implan tersebut diinsersikan, lokalisasi susuk/implan dapat menjadi lebih sulit dan pencabutan membutuhkan prosedur operasi kecil dengan insisi yang lebih besar atau prosedur operasi di dalam ruang operasi. Pada kasus dimana susuk/implan berpindah ke arteri paru, endovaskular atau prosedur operasi akan dibutuhkan untuk mencabut susuk/implan (lihat bagian 4.2.4 'Bagaimana mengeluarkan Implanon NXT'). Jika pada suatu saat susuk/implan tidak dapat teraba, susuk/implan harus dilokalisasi dan disarankan untuk dicabut/dilepaskan. Jika Implanon tidak dapat ditemukan, kontrasepsi dan resiko progestogen terhadap efek yang tidak diinginkan dapat terjadi diluar waktu yang dikehendaki wanita tersebut.

Kista Ovarium

- Seperti dengan semua kontrasepsi hormonal dosis rendah, perkembangan folikel dapat terjadi dan kadang-kadang folikel dapat terus tumbuh melampaui ukuran yang dicapai oleh siklus normal. Umumnya folikel yang membesar ini akan menghilang secara spontan. Seringkali mereka tidak menunjukkan gejala, dalam beberapa kasus mereka menyebabkan nyeri perut ringan dan jarang memerlukan intervensi bedah.

Kehamilan Ektopik

- Perlindungan dengan kontrasepsi tradisional yang hanya mengandung progestogen terhadap kehamilan ektopik tidak sebaik dengan kontrasepsi oral kombinasi yang dikaitkan dengan seringnya terjadi ovulasi selama penggunaan metode ini. Terlepas dari kenyataan bahwa Implanon NXT akan menghambat ovulasi secara konsisten, kehamilan ektopik harus dipertimbangkan dalam diagnosis banding jika wanita mendapat amenorrhea atau sakit perut.

Kondisi Lainnya

- Kondisi berikut ini pernah dilaporkan baik selama kehamilan dan selama penggunaan steroid seks, tetapi hubungannya dengan penggunaan progestogen belum ditegaskan: penyakit kuning dan / atau pruritus yang terkait dengan kolestasis, pembentukan batu empedu, porfiria, lupus eritematosus sistemik; sindrom uremik hemolitik, Sydenham 's chorea, herpes gestationis, otosklerosis yang berhubungan dengan gangguan pendengaran dan angioedema (keturunan).
- Dalam uji klinis dengan implant etonogestrel non-radiopak (IMPLANON), tingkat etonogestrel dalam darah menurun dibawah sensitivitas kadar setelah satu minggu pengeluaran susuk/implant. Selain itu, kehamilan yang diamati terjadi pada awal 7 sampai 14 hari setelah pengangkatan. Sehingga kontrasepsi wanita harus segera kembali dimulai setelah pengangkatan susuk/implan jika perlindungan kontrasepsi ingin diteruskan.

4.4.2 Pemeriksaan Medis / konsultasi

Sebelum inisiasi atau dimulainya penggunaan Implanon NXT sebaiknya riwayat medis lengkap (termasuk riwayat kesehatan keluarga) harus ditanyakan dan kehamilan harus disingkirkan. Tekanan darah harus diukur dan pemeriksaan fisik harus dilakukan, dengan merujuk kepada petunjuk kontraindikasi (Bagian 4.3 “Kontraindikasi”) dan peringatan (Bagian 4.4.1 “Peringatan”). Pasien disarankan kembali untuk cek up kesehatan tiga bulan setelah penyesipan Implanon NXT. Selama cek up ini, tekanan darah harus diukur dan penyelidikan harus dilakukan atas setiap pertanyaan, keluhan atau terjadinya efek yang tidak diinginkan. Frekuensi dan pemeriksaan berkala lebih lanjut harus disesuaikan dengan masing-masing individu, dan dipandu oleh penilaian klinis.

Wanita harus diberitahukan bahwa Implanon NXT tidak melindungi terhadap HIV (AIDS) dan penyakit menular seksual lainnya.

4.4.3 Berkurangnya khasiat seiring dengan penggunaan obat secara bersamaan

Khasiat Implanon NXT dapat berkurang ketika menggunakan obat-obat yang dapat menurunkan konsentrasi plasma dari etonogestrel yang digunakan (lihat bagian 4.5.1 “Interaksi”).

4.4.4 Perubahan dalam pola perdarahan menstruasi

Selama penggunaan Implanon NXT, wanita cenderung mengalami perubahan pola perdarahan menstruasi mereka, seperti perubahan frekuensi perdarahan (tidak ada, kurang, lebih sering atau terus-menerus), intensitas (berkurang atau bertambah) atau durasi. Amenorrhea dilaporkan pada sekitar 1 dari 5 perempuan sementara yang lain 1 dari 5 perempuan dilaporkan mengalami perdarahan sering dan / atau berkepanjangan. Dysmenorrhea cenderung meningkatkan ketika menggunakan Implanon NXT. Pola menstruasi yang dialami selama tiga bulan pertama merupakan gambaran pola menstruasi

berikutnya bagi banyak perempuan. Informasi, konseling dan penggunaan buku harian menstruasi dapat meningkatkan penerimaan perempuan pada pola menstruasi baru. Evaluasi perdarahan vagina harus dilakukan secara ad hoc dan termasuk pemeriksaan untuk menyingkirkan patologi ginekologi atau kehamilan.

4.4.5. Susuk/implan yang patah atau bengkok

Telah dilaporkan beberapa kasus susuk/implan yang patah atau bengkok, yang mungkin terkait dengan paksaan dari luar (misalnya penyalahgunaan implan/susuk atau kontak olahraga) pada lengan pasien. Terdapat juga laporan mengenai perpindahan bagian implan/susuk yang patah di daerah lengan. Berdasarkan data *in vitro*, ketika susuk/implan patah atau bengkok, kadar pelepasan etonogestrel dapat sedikit meningkat. Perubahan ini tidak diharapkan menimbulkan efek yang bermakna secara klinis.

Pada saat dilakukan tindakan pelepasan susuk/implan, adalah penting untuk melepas susuk/implan secara keseluruhan. [lihat bagian 4.2.4 mengenai “Bagaimana mengeluarkan Implanon NXT”]

4.5 Interaksi dengan produk medis lain dan bentuk interaksi lainnya

4.5.1 Interaksi

Catatan: Informasi peresepan dari penggunaan obat secara bersamaan, harus dikonsultasikan untuk mengidentifikasi interaksi potensial.

- Pengaruh produk obat lain pada Implanon NXT.

Interaksi antara kontrasepsi hormonal dan produk obat lainnya dapat menyebabkan perdarahan menstruasi dan / atau kegagalan kontrasepsi.

Interaksi berikut telah dilaporkan dalam literatur (terutama dengan kontrasepsi kombinasi tapi kadang-kadang juga dengan kontrasepsi yang hanya mengandung progestogen).

Metabolisme Hepatik:

Interaksi dapat terjadi dengan produk obat atau produk herbal yang menginduksi enzim mikrosomal, khususnya enzim sitokrom P450 (CYP), yang dapat mengakibatkan peningkatan bersihan, penurunan konsentrasi plasma dari hormon seks dan kemungkinan penurunan keefektifan dari Implanon NXT. Produk-produk tersebut (misalnya, fenitoin, fenobarbital, primidone, bosentan, carbamazepine, rifampisin, dan mungkin juga oxcarbazepine, topiramate, felbamate, griseofulvin, beberapa HIV protease non-nukleosida (misalnya ritonavir) dan *reverse transcriptase inhibitors* (misalnya efavirenz), dan pengobatan herbal St. Johns wort).

Induksi enzim dapat terjadi setelah beberapa hari pengobatan. Maksimum induksi enzim umumnya diamati dalam beberapa minggu. Setelah terapi obat dihentikan, induksi enzim dapat berlangsung selama sekitar 28 hari.

Ketika diberikan bersama dengan etonogestrel, banyak kombinasi inhibitor HIV protease (misalnya nelfinavir) dan *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (misalnya nevirapine), dan/atau kombinasi dengan produk obat HCV (misalnya boceprevir, telaprevir), dapat meningkatkan atau menurunkan konsentrasi plasma progestin, termasuk etonogestrel. Efek yang ditimbulkan dari perubahan ini mungkin relevan secara klinis dalam beberapa kasus.

Wanita yang menerima terapi obat-obat induksi enzim hepatic atau produk herbal yang disebutkan tadi harus dijelaskan mengenai kemungkinan menurunnya efikasi dari Implanon. Jika telah diputuskan untuk melanjutkan penggunaan Implanon, wanita tersebut harus dijelaskan untuk juga menggunakan metode kontrasepsi non-hormonal selama waktu penggunaan bersamaan dengan obat-obat yang disebutkan dan 28 hari berikutnya.

Penggunaan bersamaan dengan obat-obat inhibitor kuat (misalnya ketoconazole, itraconazole, clarithromycin) atau inhibitor sedang (misalnya fluconazole, diltiazem, erythromycin) dari enzim CYP3A4 dapat meningkatkan konsentrasi serum dari progestin, termasuk etonogestrel.

- Pengaruh Implanon NXT pada produk obat lainnya.

Kontrasepsi hormonal dapat mengganggu metabolisme obat lain. Oleh karena itu kadarnya dalam plasma dan konsentrasi jaringan dapat meningkatkan (misalnya, ciclosporin) atau menurunkan (misalnya, lamotrigin).

4.5.2 Parameter Laboratorium

Data yang diperoleh dari penggunaan kontrasepsi oral kombinasi menunjukkan bahwa kontrasepsi steroid dapat mempengaruhi beberapa parameter laboratorium, termasuk parameter biokimia hati, tiroid, fungsi adrenal dan ginjal, kadar serum protein (carrier), misalnya, kortikosteroid yang mengikat globulin dan fraksi lipid / lipoprotein, parameter metabolisme karbohidrat dan parameter koagulasi dan fibrinolisis. Perubahan umumnya tetap dalam kisaran normal. Sampai sejauh mana hal ini juga berlaku untuk kontrasepsi yang hanya mengandung progestogen tidak diketahui.

4.6 Kehamilan dan menyusui

Implanon NXT tidak diindikasikan selama kehamilan. Jika kehamilan terjadi selama penggunaan Implanon NXT maka susuk/implan harus dikeluarkan. Penelitian terhadap hewan menunjukkan bahwa dosis zat progestagenik yang sangat tinggi dapat menyebabkan maskulinisasi pada janin perempuan. Penelitian epidemiologi yang lebih dalam tidak dapat membuktikan apakah risiko cacat lahir pada anak-anak yang lahir dari perempuan yang menggunakan kontrasepsi oral sebelum kehamilan atau dari efek teratogenik saat kontrasepsi oral yang sengaja digunakan selama kehamilan. Meskipun

hal ini berlaku untuk semua kontrasepsi oral, tidak jelas apakah hal ini juga terjadi untuk Implanon NXT.

Data *Pharmacovigilance* dengan berbagai produk yang mengandung etonogestrel dan desogestrel (etonogestrel adalah metabolit desogestrel) tidak menunjukkan peningkatan resiko.

Data klinis menunjukkan bahwa Implanon NXT tidak mempengaruhi produksi atau kualitas (protein, laktosa atau konsentrasi lemak) dari ASI. Namun, sejumlah kecil etonogestrel diekskresikan dalam ASI. Berdasarkan konsumsi susu rata-rata harian dari 150 ml/kg, rata-rata dosis etonogestrel harian bayi dihitung setelah satu bulan penggunaan etonogestrel adalah sekitar 27 ng/kg /hari. Hal ini berhubungan dengan sekitar 2,2% dari dosis harian ibu yang disesuaikan dengan berat badan dan menjadi sekitar 0,2% dari dosis harian absolut ibu yang diperkirakan. Selanjutnya konsentrasi etonogestrel pada susu menurun seiring dengan waktu selama periode menyusui.

Tersedia data jangka panjang pada 38 anak dengan ibu yang menggunakan susuk/implan selama 4 sampai 8 minggu pascamelahirkan. Mereka diberi ASI untuk durasi rata-rata 14 bulan dan ditindaklanjuti sampai 36 bulan. Evaluasi pertumbuhan, dan perkembangan fisik dan psikomotor tidak menunjukkan adanya perbedaan dibandingkan dengan bayi menyusui yang ibunya menggunakan IUD (n = 33). Namun demikian, perkembangan dan pertumbuhan anak harus diikuti secara cermat. Berdasarkan data yang tersedia, Implanon NXT dapat digunakan selama menyusui dan harus dimasukkan setelah minggu 4 pascamelahirkan.

4.7 Efek pada kemampuan mengemudi dan mengoperasikan mesin

Tidak ada efek yang terjadi

4.8 Efek yang tidak diinginkan

4.8.1 Efek serius yang tidak diinginkan

Lihat bagian 4.4.1 ("Peringatan")

4.8.2 Efek yang tidak diinginkan lainnya yang mungkin terjadi

Selama penggunaan Implanon NXT, wanita cenderung memiliki perubahan dalam pola perdarahan menstruasi mereka termasuk perubahan dalam frekuensi perdarahan (tidak ada, kurang, lebih sering atau terus-menerus), intensitas (dikurangi atau ditambah) atau durasi. Amenorrhea dilaporkan pada sekitar 1 dari 5 perempuan sementara yang lain 1 dari 5 perempuan dilaporkan mengalami perdarahan sering dan / atau berkepanjangan. Kadang-kadang dilaporkan perdarahan berat. Dalam uji klinis, perubahan perdarahan menstruasi adalah alasan yang paling umum untuk menghentikan pengobatan (sekitar 11%). Dysmenorrhea cenderung meningkat ketika menggunakan Implanon NXT. Pola menstruasi yang dialami selama tiga bulan pertama merupakan prediksi pola menstruasi masa depan bagi sebagian besar pasien wanita.

Efek yang tidak diinginkan yang mungkin terjadi dilaporkan dalam uji klinis tercantum dalam tabel di bawah ini.

Kelompok organ sistem	organ	Reaksi Tidak Diinginkan dalam istilah MedDRA ¹		
		Sangat sering > 1/10	Sering < 1/10 ≥ 1/100	Jarang <1/100 ≥ 1/1000
Infeksi dan Infestasi		Infeksi vaginal		Faringitis; rinitis; Infeksi saluran kemih;

Kelompok organ sistem	Reaksi Tidak Diinginkan dalam istilah MedDRA ¹		
	Sangat sering > 1/10	Sering < 1/10 ≥ 1/100	Jarang <1/100 ≥ 1/1000
Kelainan sistem kekebalan			Hipersensitivitas
Gangguan metabolisme dan nutrisi		Peningkatan nafsu makan;	
Gangguan jiwa		mempengaruhi labilitas, mood depresi, kegelisahan, libido menurun;	Gelisah; insomnia;
Gangguan sistem saraf	Sakit kepala;	Pusing;	Migren; mengantuk;
Gangguan vaskular		<i>hot flush</i> ;	
Gangguan gastrointestinal		Nyeri abdominal; nausea; kembung	Muntah; sembelit; diare
Gangguan kulit dan jaringan subkutan	Jerawat	Alopecia	hipertrikosis, ruam; pruritus
Gangguan muskuloskeletal dan jaringan penyangga			Sakit punggung; artralgia; myalgia; nyeri muskuloskeletal
Gangguan ginjal dan kemih			Disuria

Kelompok organ sistem	Reaksi Tidak Diinginkan dalam istilah MedDRA ¹		
	Sangat sering > 1/10	Sering < 1/10 ≥ 1/100	Jarang <1/100 ≥ 1/1000
Gangguan sistem reproduksi dan payudara	Payudara lembek; nyeri payudara; menstruasi yang tidak teratur;	Dismenorea; kista ovarium	<i>genital discharge</i> , ketidaknyamanan vulvovaginal, galaktorea, pembesaran payudara; pruritus genital
Gangguan umum dan kondisi setempat		Nyeri pada lokasi implan ; reaksi lokasi susuk/implan ; kelelahan;penyakit seperti influenza; nyeri	Pireksia; edema
Penelitian	Kenaikan berat badan	Penurunan berat badan	

¹ Istilah MedDRA paling tepat (versi 10.1) untuk menggambarkan reaksi tidak diinginkan tertentu yang terdaftar. Sinonim atau kondisi yang tidak terdaftar tetap harus diperhitungkan juga.

Pada uji klinis implanon NXT peneliti diminta untuk meneliti tempat susuk/implan setelah pemasangan, reaksi tempat susuk/implan dilaporkan pada 8,6% pengguna. Komplikasi tempat susuk/implan yang paling sering dilaporkan adalah eritema, dilaporkan saat atau segera setelah pemasangan, terjadi pada 3,3% subyek. Selain itu dilaporkan juga hematoma (3,0%), lebam (2,0%), nyeri (1,0%) dan bengkak (0,7%).

Selama pemantauan pascapemasaran, telah diamati terjadinya peningkatan tekanan darah yang relevan secara klinis pada kasus yang jarang. Selain itu, hipertensi intrakranial idiopatik telah dilaporkan. Seborea juga telah dilaporkan. Reaksi anafilaksis, urtikaria, angioedema, perburukan angioedema dan / atau perburukan angioedema hereditas dapat terjadi. Penyisipan atau pengangkatan susuk/implan dapat menyebabkan reaksi vasovagal (misalnya: hipotensi, pusing, atau sinkop), sedikit memar, sedikit iritasi lokal, rasa sakit atau gatal. Fibrosis lokasi susuk/implan dapat terjadi, dapat terbentuk jaringan parut atau abses. Parestesia atau kejadian mirip parestesia dapat terjadi. Ekspulsi atau perpindahan susuk/implan telah dilaporkan, termasuk yang jarang terjadi di bagian dinding dada, susuk/Implan ditemukan di dalam pembuluh darah termasuk arteri paru. Pada beberapa kasus susuk/implan ditemukan dalam arteri paru bersamaan dengan rasa nyeri dada dan/atau gangguan pernapasan (seperti : *dyspnea*, batuk atau hemoptisis); sementara yang lainnya telah dilaporkan dengan tanpa gejala (lihat juga bagian 4.4.1 'Peringatan'). Intervensi pembedahan mungkin diperlukan ketika mengeluarkan susuk/implan.

Pada beberapa kasus langka, kehamilan ektopik telah dilaporkan (lihat Bagian 4.4.1 "Peringatan").

Pada wanita menggunakan kontrasepsi (oral kombinasi) sejumlah (serius) efek yang tidak diinginkan telah dilaporkan seperti gangguan tromboemboli vena, gangguan tromboemboli arteri, tumor tergantung hormon (tumor hati misalnya, kanker payudara) dan kolesistoma, beberapa di antaranya dibahas dalam Bagian lebih rinci 4.4 "Peringatan Khusus dan Perhatian Khusus untuk Penggunaan".

4.9 Overdosis

Susuk/implan harus selalu diambil terlebih dahulu sebelum memasukkan yang baru. Tidak terdapat data mengenai overdosis etonogestrel. Tidak ada laporan efek merusak yang serius dari overdosis kontrasepsi pada umumnya.

5. PROFIL FARMAKOLOGI

5.1 Profil Farmakodinamik

(Kelompok Farmakoterapeutik: progestogen, klasifikasi ATC G03AC08)

Susuk/Implan Implanon NXT adalah susuk/implan *non-biodegradable*, radiopak, mengandung etonogestrel untuk penggunaan subdermal, dimuat dalam aplikator, steril inovatif, sekali pakai. Etonogestrel adalah metabolit biologis aktif dari desogestrel, sebuah progestogen yang banyak digunakan dalam kontrasepsi oral. Etonogestrel secara struktural berasal dari 19-nortestosterone dan terikat dengan afinitas tinggi untuk reseptor progesteron pada target organ. Efek kontrasepsi dari etonogestrel terutama dicapai dengan menghambat ovulasi. Ovulasi tidak ditemukan dalam dua tahun pertama penggunaan susuk/implan dan sangat jarang ditemukan dalam tahun ketiga. Selain penghambatan ovulasi, etonogestrel juga menyebabkan perubahan dalam lendir serviks, yang akan menyulitkan perjalanan spermatozoa. Uji klinis telah dilakukan pada wanita berusia antara 18 dan 40 tahun. Meskipun tidak ada perbandingan langsung yang dilakukan, efikasi kontrasepsi tampaknya sebanding dengan kontrasepsi oral kombinasi (lebih dari 99%) yang telah dikenal sebelumnya. Tingginya tingkat perlindungan terhadap kehamilan diperoleh karena tindakan kontrasepsi Implanon NXT tidak tergantung pada kepatuhan terhadap regimen dosis harian, mingguan, atau bulanan oleh wanita itu sendiri. Tindakan kontrasepsi etonogestrel adalah reversibel, yang terlihat dari segera kembalinya siklus menstruasi normal setelah pengangkatan susuk/implan (Bagian 4.4.1 "Peringatan"). Meskipun etonogestrel menghambat ovulasi, aktivitas ovarium tidak sepenuhnya ditekan. Konsentrasi estradiol yang bermakna tetap berada di atas tingkat yang terlihat pada fase awal folikuler. Dalam studi berdurasi dua tahun, dilakukan uji kepadatan mineral tulang pada 44 pengguna dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu 29 pengguna IUD dan didapatkan bahwa tidak ada efek samping pada massa tulang teramati. Tidak ada efek klinis yang relevan pada metabolisme lipid. Penggunaan

progestogen yang terkandung dalam kontrasepsi mungkin memiliki efek pada resistensi insulin dan toleransi glukosa. Dalam penelitian klinis lebih lanjut ditemukan para pengguna Implanon NXT seringkali mengalami berkurangnya sakit menstruasi (dysmenorrhea).

Karakteristik penyisipan dan pengangkatan susuk/implan

Dalam uji klinis, Implanon NXT diberikan pada 301 perempuan. Rerata waktu penyisipan (mulai dari pelepasan tutup pelindung dari aplikator sampai pencabutan jarum dari lengan) adalah 27,9 detik (standar deviasi (SD) = 29,3, n = 291). Setelah penyisipan, 300 dari 301 (99,7%) susuk/implan Implanon NXT dapat teraba. Sedangkan satu susuk/implan yang tidak teraba karena tidak disisipkan sesuai dengan instruksi. Dari 301 didapatkan 293 subyek memiliki data untuk perabaan yang dikumpulkan sebelum pengangkatan. Susuk/implan teraba untuk semua 293 subyek tersebut. Perabaan tidak dinilai pada 4 subyek dan 4 subyek lainnya mangkir sebelum pengangkatan.

Dalam dua uji klinis dengan Implanon NXT, total 116 subyek menjalani pemeriksaan X-ray dua dimensi pada (setelah) penyisipan dan / atau (sebelum) pengangkatan. Pemeriksaan X-ray dilakukan pada 101 dari 103 (98,1%) subyek yang dilakukan pada saat penyisipan dan sebelum pengangkatan, Implanon NXT terlihat jelas, pada 2 subyek susuk/implan tidak terlihat jelas setelah pemasangan tetapi terlihat jelas sebelum pengangkatan. Susuk/implan dari 13 subyek yang dilakukan pemeriksaan X-ray pada saat penyisipan saja (n = 12) atau pengangkatan saja (n = 1) semuanya terlihat jelas.

5.2 Profil Farmakokinetik

Absorpsi

Setelah penyisipan susuk/implan, etonogestrel dengan cepat diserap ke dalam sirkulasi. Konsentrasi penghambat ovulasi dicapai dalam waktu 1 hari. Konsentrasi serum maksimum (antara 472 dan 1270 pg/ml) dicapai dalam 1 sampai 13 hari. Laju pelepasan susuk/implan berkurang seiring dengan waktu.

Akibatnya, konsentrasi serum menurun dengan cepat selama beberapa bulan pertama. Pada akhir tahun pertama konsentrasi rata-rata sekitar 200 pg/ml (kisaran 150-261 pg/ml), yang perlahan-lahan menurun hingga 156 pg/ml (kisaran 111-202 pg/ml) pada akhir ketiga tahun. Variasi konsentrasi serum yang teramati sebagian disebabkan perbedaan berat badan.

Distribusi

Etonogestrel adalah untuk 95,5-99% terikat pada protein serum, terutama pada albumin dan sedikit pada hormon seks yang mengikat globulin. Distribusi pusat dan total volume distribusi adalah 27 l dan 220 l, dan hampir tidak berubah selama penggunaan Implanon NXT.

Metabolisme

Etonogestrel mengalami hidroksilasi dan reduksi. Bentuk metabolitnya terkonjugasi menjadi sulfat dan glukoronida. Studi pada hewan menunjukkan bahwa sirkulasi enterohepatik kemungkinan tidak berkontribusi terhadap aktivitas progestogenik etonogestrel.

Eliminasi

Setelah pemberian etonogestrel intravena, rata-rata waktu paruh eliminasi adalah sekitar 25 jam dan bersihan serum adalah sekitar 7,5 l / jam. Baik bersihan dan waktu paruh eliminasi tetap konstan selama periode terapi. Ekskresi etonogestrel dan metabolitnya, baik sebagai steroid bebas atau sebagai konjugasi adalah melalui urin dan feses (rasio 1,5:1). Setelah penyisipan susuk/implan pada ibu menyusui, etonogestrel diekskresikan ke dalam ASI dengan rasio susu / serum 0,44-0,50 selama empat bulan pertama. Pada ibu menyusui, transfer etonogestrel rata-rata pada bayi adalah sekitar 0,2% dari dosis harian etonogestrel absolut pada ibu (2,2% ketika nilai dinormalisasi per kg berat badan). Konsentrasi menunjukkan penurunan secara bertahap dan signifikan secara statistik dari waktu ke waktu.

5.3 Data keamanan praklinis

Penelitian toksikologi tidak menunjukkan efek lain diluar yang dapat dijelaskan, berdasarkan sifat hormonal dari etonogestrel, di luar rute administrasi.

6. KETERANGAN FARMASETIK

6.1 Daftar Zat Tambahan

Susuk/Implan

Inti : Ethylene vinyl acetate copolymer (28% vinyl acetate, 43 mg)
barium sulfate (15 mg), magnesium stearate (0.1 mg).

Kulit: Ethylene vinyl acetate copolymer (15% vinyl acetate, 15 mg).

6.2 Inkompatibilitas

Tidak terdapat inkompatibilitas

6.3 Masa kadaluarsa

Masa penyimpanan Implanon NXT adalah 5 tahun bila disimpan seperti yang ditunjukkan dalam Bagian 6.4 “Perhatian khusus untuk cara penyimpanan”.

Implanon NXT tidak boleh digunakan setelah tanggal kadaluarsa yang tertera pada kemasan primer.

6.4 Perhatian khusus untuk cara penyimpanan

Simpan dalam kemasan asli pada suhu dibawah 30°C.

6.5 Asal dan isi kontainer

Kemasan berisi satu susuk/implan (panjang 4 cm dan diameter 2 mm) yang dimuat dalam jarum *stainless steel* aplikator siap guna, sekali pakai, steril. Aplikator yang mengandung susuk/implan dikemas dalam kemasan blister terbuat dari *polyethyleneterephthalate glycol* (PETG) transparan disegel dengan

penutup timah. Kemasan blister dikemas dalam kotak bersama dengan brosur paket.

6.6 Instruksi untuk penggunaan dan penanganan

Lihat bagian 4.2 ("Posologi dan metode pemberian").

Aplikator hanya untuk sekali pakai.

Apabila ada keluhan efek samping, silakan hubungi PT Organon Pharma Indonesia Tbk, Jakarta. Telepon : (021) 31107001; Email :

dpoc.indonesia@organon.com

Dibuat oleh :

N.V. Organon, Oss, The Netherlands

Didaftarkan oleh:

PT Organon Pharma Indonesia Tbk

Pasuruan, Jawa Timur

Presentasi

Dus, 1 blister @ 1 aplikator *preloaded* dengan 1 *implant*, Reg. no.:
DKI1364803659A1

On Medical Prescription Only

Harus dengan resep dokter



S-CCDS-OG8415-IPTx-072023

© 2023 Organon group of companies. All rights reserved.