

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Implanon NXT, 68 mg, implant

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Implanon NXT to nieprzepuszczający promieni rentgenowskich, nie ulegający biodegradacji, zawierający jedynie progestagen giętki pręcik znajdujący się w sterylnym, gotowym do jednorazowego użycia, aplikatorze.

Każdy nieprzepuszczający promieni rentgenowskich implant zawiera 68 mg etonogestrelu (*Etonogestrelum*) mikronizowanego; współczynnik uwalniania wynosi 60 do 70 µg/dobę w tygodniu 5. do 6. i zmniejsza się do około 35 do 45 µg/dobę pod koniec pierwszego roku, a następnie do około 30 do 40 µg/dobę pod koniec drugiego roku i do około 25 do 30 µg/dobę pod koniec trzeciego roku. Aplikator jest zaprojektowany w celu ułatwienia poprawnego podskórnego podawania implantu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Implant

Nieprzepuszczający promieni rentgenowskich, nie ulegający biodegradacji biały lub prawie biały, miękki, giętki pręcik o długości 4 cm i średnicy 2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja.

Ustalono bezpieczeństwo i skuteczność produktu u kobiet w wieku 18 – 40 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed zastosowaniem produktu Implanon NXT należy wykluczyć ciążę.

Zaleca się, aby lekarze uczestniczyli w szkoleniu przybliżającym stosowanie aplikatora produktu Implanon NXT, a także technik jego zakładania i usuwania pod odpowiednim nadzorem. Zaleca się starannie przeczytać instrukcję zakładania i usuwania implantu w punkcie 4.2.3 „Jak zakładać Implanon NXT” oraz w punkcie 4.2.4 „Jak usuwać Implanon NXT”.

4.2.1. Jak stosować Implanon NXT

Implanon NXT jest produktem antykoncepcyjnym o długim czasie działania. Implant zakłada się podskórnie i może pozostać przez 3 lata. Należy poinformować pacjentkę, że może ona w każdej chwili poprosić o usunięcie produktu Implanon NXT, a implant nie powinien znajdować się w jednym miejscu dłużej niż trzy lata. Zabieg usunięcia implantu na prośbę pacjentki lub po upływie trzech lat powinien przeprowadzać tylko lekarz zaznajomiony z techniką przeprowadzania takiego zabiegu. Może on rozważyć wcześniejsze usunięcie implantu u kobiet z większą masą ciała (patrz punkt 4.4.1

„Ostrzeżenia”). Niezwłoczne założenie następnego implantu po usunięciu poprzedniego zapewnia stałą ochronę antykoncepcyjną. Jeśli pacjentka zrezygnuje ze stosowania produktu Implanon NXT i wciąż chce mieć zapewnioną ochronę antykoncepcyjną, należy zalecić inne metody antykoncepcyjne.

Podstawę udanego stosowania, a później również usunięcia implantu Implanon NXT stanowi prawidłowe i ostrożne umieszczenie implantu pod skórą, zgodnie z instrukcjami. Jeśli implant nie zostanie umieszczony zgodnie z instrukcjami (punkt 4.2.2 „Kiedy zakładać Implanon NXT” oraz 4.2.3 „Jak zakładać Implanon NXT”) oraz we właściwym dniu, może to doprowadzić do niezamierzonej ciąży.

Implanon NXT powinien być podawany bezpośrednio pod skórę w wewnętrzną stronę ramienia w celu ominięcia naczyń krwionośnych oraz nerwów znajdujących się głębiej w tkance łącznej pomiędzy bicipsem a mięśniem trójgłowym.

Obecność implantu należy sprawdzić palpacyjnie bezpośrednio po jego założeniu. W przypadku, gdy obecności implantu nie można stwierdzić palpacyjnie lub, gdy jego obecność budzi wątpliwości, należy zastosować inne metody w celu potwierdzenia jego obecności (patrz punkt 4.2.3 „Jak zakładać Implanon NXT”). Do czasu potwierdzenia obecności produktu Implanon NXT należy stosować barierową metodę antykoncepcji.

Opakowanie produktu Implanon NXT zawiera przeznaczoną dla pacjentki KARTĘ UŻYTKOWNIKA, w której należy zapisać numer serii implantu. Lekarz umieszcza w KARCIE UŻYTKOWNIKA datę i miejsce wprowadzenia implantu (prawa lub lewa ręka), oraz zaplanowaną datę jego usunięcia. W opakowaniu znajduje się również etykieta samoprzylepna przeznaczona dla lekarza, na której zanotowany jest numer serii.

4.2.2 Kiedy zakładać Implanon NXT

Termin założenia implantu zależy od dotychczasowo stosowanej metody antykoncepcji:

Jeżeli wcześniej nie była stosowana antykoncepcja hormonalna

Implant należy zakładać pomiędzy 1. a 5. dniem, nie później jednak niż w 5. dniu naturalnego cyklu kobiety (1 dzień cyklu jest pierwszym dniem krwawienia miesięczkowego).

Zamiana ze złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej (złożone doustne produkty antykoncepcyjne, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny)

Preferuje się, aby implant zakładać w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne stosowanego dotychczas doustnego produktu antykoncepcyjnego jednak nie później niż w dniu następującym po przyjęciu ostatniej tabletki placebo obecnie stosowanego produktu. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego należy założyć implant w dniu ich usunięcia, ale najpóźniej w następnym dniu po planowej przerwie bez systemu terapeutycznego dopochwowego, bez systemu transdermalnego. Nie wszystkie metody antykoncepcyjne (system transdermalny, system terapeutyczny dopochwowy) są dostępne w każdym kraju.

Zamiana z antykoncepcji hormonalnej, zawierającej tylko progestagen (tabletki zawierające tylko progestagen, iniekcje, inny implant, system terapeutyczny domaciczny uwalniający progestagen [ang. IUS])

Występuje kilka metod antykoncepcji zawierających tylko progestagen, w związku z tym założenie implantu powinno być wykonane następująco:

- Iniekcja: założyć implant w dniu, w którym wypada następna iniekcja.
- Tabletki zawierające tylko progestagen: pacjentka w którykolwiek dzień może przejść z tabletki zawierającej tylko progestagen na Implanon NXT. Implant powinien być

założony w dniu, w którym pacjentka zaprzestała stosowania tabletki zawierającej tylko progestagen.

- Implant/system terapeutyczny dopochwowy (IUS): należy założyć implant w dniu, w którym poprzedni implant lub IUS jest usuwany.

Po poronieniu

- W pierwszym trymestrze ciąży: implant może być założony jak najszybciej w przypadku poronienia w pierwszym trymestrze ciąży. Jeśli implant nie został założony w ciągu pierwszych 5 dni po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży należy zastosować się do zaleceń podanych w punkcie „Jeżeli wcześniej nie była stosowana antykoncepcja hormonalna”.
- W drugim trymestrze ciąży: implant należy zakładać w 21. do 28. dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży.

Po porodzie

- Laktacja: implant należy założyć cztery tygodnie po porodzie (patrz punkt 4.6 „Ciąża i laktacja”).
- Kobiety nie karmiące piersią: implant należy zakładać w 21. do 28. dnia po porodzie.

Uwaga:

Ważne jest, aby stosować się do wyżej wymienionych wskazówek dla poprawnego działania implantu Implanon NXT. Jeśli powyższe wskazówki nie były przestrzegane należy wykluczyć ciążę, a pacjentce należy zalecić dodatkowe stosowanie barierowej metody antykoncepcji przez 7 pierwszych dni po wprowadzeniu implantu.

4.2.3 Jak zakładać Implanon NXT

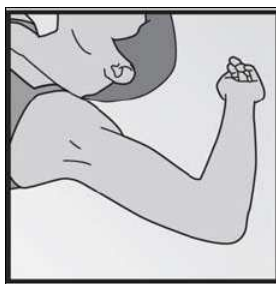
Aby zapewnić skuteczne działanie oraz niepowikłane usunięcie produktu Implanon NXT, konieczne jest prawidłowe i ostrożne jego podskórne założenie w niedominującą rękę, zgodnie z instrukcją. Lekarz oraz pacjentka powinni móc sprawdzić obecność implantu palpacyjnie po jego wprowadzeniu.

Implant należy umieścić bezpośrednio pod skórę. Jeśli implant zostanie umieszczony zbyt głęboko, nerwy lub naczynia mogą ulec uszkodzeniu. Zbyt głębokie lub nieprawidłowe wprowadzenie implantu może doprowadzić do wystąpienia parestezji (w związku z uszkodzeniem nerwu) oraz może dojść do przemieszczenia implantu (w związku z wstrzyknięciem domięśniowym), a w rzadkich przypadkach może dojść do wstrzyknięcia donaczyniowego. Ponadto w przypadku, gdy implant umieszczony został zbyt głęboko, występuje problem ze zlokalizowaniem go palpacyjnie, a jego usunięcie w przyszłości może sprawiać trudności.

Zakładanie produktu Implanon NXT powinno odbywać się w warunkach aseptycznych i być przeprowadzone przez lekarza zaznajomionego z procedurą. Zakładanie produktu Implanon NXT przeprowadza się wyłącznie przy pomocy specjalnie opracowanego aplikatora.

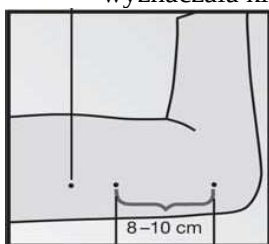
Zaleca się, aby lekarz siedział w czasie zakładania implantu, co umożliwi obserwację igły oraz miejsce wprowadzania implantu.

- Pacjentkę należy położyć na plecach z odwróconym na zewnątrz ramieniem ręki niedominującej (ręki, której kobieta nie używa w czasie pisania), zgiętej w łokciu (Ryc.1).



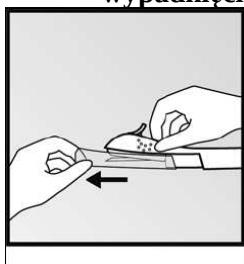
Ryc.1

- Zidentyfikować miejsce założenia implantu znajdujące się po wewnętrznej stronie ramienia (ręki niedominującej) około 8-10 cm powyżej zgięcia łokciowego.
- Zaznaczyć sterylnym markerem miejsce wprowadzenia implantu: pierwsza kropka, to miejsce, gdzie implant zostanie wprowadzony, druga znajdująca się kilka centymetrów dalej, będzie wyznaczała kierunek jego wprowadzenia. (Ryc.2).



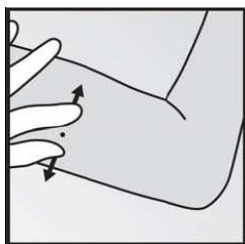
Ryc.2

- Przemyć miejsce wprowadzenia implantu środkiem dezynfekującym.
- Podać znieczulenie przy pomocy sprayu lub wstrzyknąć 2 ml 1% lidokainy bezpośrednio pod skórę wzdłuż „kanału wprowadzania implantu”.
- Wyjąć z blistra sterylny jednorazowy aplikator, zawierający Implanon NXT.
- Przytrzymać aplikator tuż przy igle oraz usunąć osłonkę z igły zawierającej implant (Ryc.3). Jeśli osłonki z igły nie można łatwo usunąć, nie należy stosować aplikatora. Sprawdzić wzrokowo obecność implantu, który jest widoczny w postaci białego pręcika w zakończeniu igły. **Nie dotykać purpurowego suwaka dopóki igła nie zostanie w pełni wprowadzona pod skórę, ponieważ może to doprowadzić do cofnięcia się igły, a tym samym do wypadnięcia implantu.**



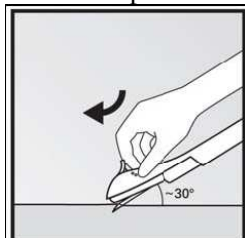
Ryc.3

- Naciągnąć skórę wokół miejsca wprowadzenia implantu przy pomocy kciuka i palca wskazującego (Ryc.4).



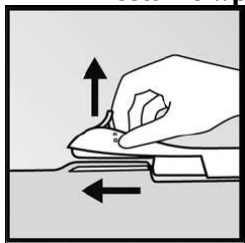
Ryc.4

- Wprowadzić pod niewielkim kątem (ok. 30°) samą końcówkę igły (Ryc.5).



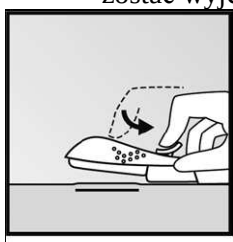
Ryc.5

- Opuścić aplikator do pozycji poziomej. Unieść skórę przy pomocy końcówki igły, wprowadzić delikatnie igłę na całej jej długości, nie stosując siły (Ryc.6). **Jeśli igła nie zostanie wprowadzona na całej jej długości, implant nie będzie poprawnie założony.**



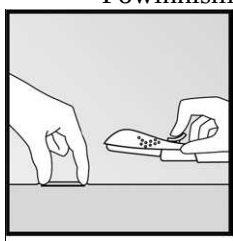
Ryc.6

- Trzymać aplikator równoległe do powierzchni skóry i wprowadzić igłę na całej jej długości. W celu odblokowania purpurowego suwaka należy go delikatnie przesunąć w dół. Przesuwamy suwak w tył do jego zatrzymania pozostawiając implant pod skórą blokując igłę znajdującą się wewnątrz aplikatora (Ryc.7). **Jeśli suwak nie jest przesunięty do końca igła nie zostanie do końca cofnięta, a implant nie będzie prawidłowo założony.** Aplikator może zostać wyjęty.



Ryc.7

- **Zawsze należy sprawdzić obecność implantu palpacyjnie od razu po jego wprowadzeniu.** Powinniśmy być w stanie zlokalizować palpacyjnie oba końce 4 cm implantu (Ryc.8).



Ryc.8

W przypadku, gdy implantu nie można zlokalizować lub jego obecność nasuwa wątpliwości

- Należy sprawdzić aplikator. Igła powinna być całkowicie cofnięta a jedynie purpurowe zakończenie obturatora powinno być widoczne.
- Należy zastosować inne metody w celu potwierdzenia obecności implantu. Odpowiednie metody to: dwuwymiarowe prześwietlenie rentgenowskie, tomografia komputerowa, ultrasonografia lub rezonans magnetyczny. Po wcześniejszym zastosowaniu w/w metod należy skontaktować się z lokalnym dostawcą produktu Implanon NXT. Jeśli powyższe metody wykrycia implantu zawiodą, należy zmierzyć poziom etonogestrelu we krwi. W takim przypadku lokalny dostawca zapewni odpowiednią procedurę. **Do czasu potwierdzenia obecności implantu Implanon NXT, należy stosować barierową metodę antykoncepcji.**
- Nałożyć bandaż w miejscu wprowadzenia implantu. Należy poinformować pacjentkę, aby samodzielnie sprawdzała palpacyjnie miejsce wprowadzenia implantu.
- Nałożyć sterylny gazik oraz opatrunek uciskowy, aby nie dopuścić do powstania zasinienia w miejscu wprowadzenia implantu. Pacjentka może usunąć opatrunek uciskowy po 24 godzinach natomiast gazik po 3-5 dniach od założenia implantu.
- Należy wypełnić Kartę Użytkownika i przekazać ją pacjentce. Należy również wypełnić naklejkę i dołączyć ją do karty pacjentki.
- Aplikator jest przeznaczony do jednorazowego użycia i należy go zutylizować w odpowiedni sposób, zgodnie z lokalnymi przepisami, dotyczącymi obchodzenia się z odpadami niebezpiecznymi dla środowiska.

4.2.4 W jaki sposób usunąć Implanon NXT

Przed rozpoczęciem procedury usuwania implantu, lekarz powinien sprawdzić jego lokalizację w Karcie Użytkownika. Zlokalizować implant palpacyjnie.

Jeśli położenia implantu nie można zlokalizować palpacyjnie, przed zabiegiem należy wykonać dwuwymiarowe prześwietlenie rentgenowskie w celu zlokalizowania go. Odpowiednie metody stosowane w celu lokalizacji implantu to tomografia komputerowa, badanie ultrasonograficzne lub rezonans magnetyczny. Jeśli powyższe metody wykrycia implantu zawiodą, należy zmierzyć poziom etonogestrelu we krwi. Należy skontaktować się z lokalnym dostawcą w celu dalszych wskazówek.

Po zlokalizowaniu implantu metodą niepalpacyjną należy przeprowadzić zabieg jego usunięcia pod kontrolą USG.

W rzadkich przypadkach zgłaszano przemieszczenie implantu, zwykle jest to niewielkie przemieszczenie w stosunku do miejsca pierwotnej lokalizacji (patrz również punkt 4.4.1 „Ostrzeżenia”). Może to utrudniać palpacyjną lokalizację implantu, lokalizację za pomocą USG i (lub) rezonansu magnetycznego, a usunięcie implantu może wymagać dokonania większego lub wielokrotnego nacięcia.

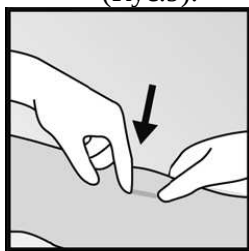
Zabieg usunięcia implantu powinien wykonywać tylko lekarz, zaznajomiony z techniką takiego zabiegu, wyłącznie w aseptycznych warunkach.

Nie zaleca się przeprowadzania zwiadowczego zabiegu chirurgicznego bez wcześniejszego ustalenia lokalizacji implantu.

Zabieg usunięcia implantu umieszczonego głęboko powinien być wykonywany przez lekarza zaznajomionego z techniką takiego zabiegu, a także ostrożnie, aby uniknąć uszkodzenia struktury nerwu lub naczyń w ręku.

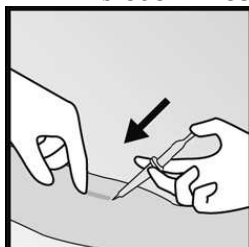
Jeśli implant nie może być usunięty należy skontaktować się z lokalnym dostawcą w celu otrzymania dalszych wskazówek.

- Przemyć miejsce zabiegu i nałożyć środek dezynfekujący. Zlokalizować implant palpacyjnie i zaznaczyć np. sterylnym markerem dalszy jego koniec (koniec znajdujący się bliżej łokcia) (Ryc.9).



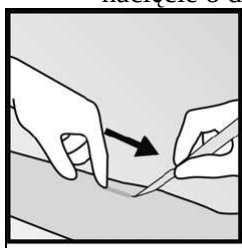
Ryc.9

- Znieczulić ramię, np. podając 0,5 do 1 ml 1% lidokainy w miejscu nacięcia (Ryc.10). Podać środek znieczulający pod implant, aby znajdował się blisko powierzchni skóry.



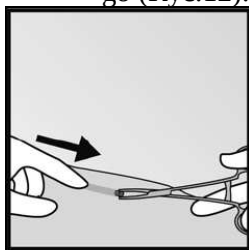
Ryc.10

- Należy pchnąć proksymalny koniec implantu (Ryc.11) w dół, aby ustalić jego położenie; w miejscu, gdzie leży dystalny koniec implantu może pojawić się wybrzuszenie. Rozpoczynając od miejsca leżącego poniżej dystalnego końca implantu, wykonać podłużne nacięcie o długości 2 mm w kierunku jego dystalnego końca.



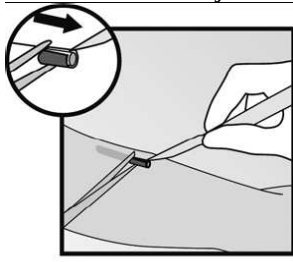
Ryc.11

- Delikatnie pchnąć implant w kierunku miejsca nacięcia, aż jego koniec będzie widoczny. Uchwycić implant kleszczykami (preferowane kleszczyki naczyniowe Halsteda) i wyciągnąć go (Ryc.12).

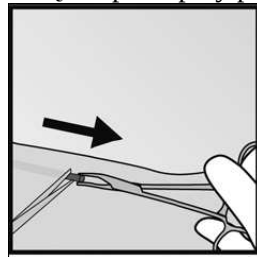


Ryc.12

- Jeśli koniec implantu nie jest widoczny, należy wykonać nacięcie w kierunku tkanki włóknistej, a następnie usunąć implant przy pomocy kleszczyków (Ryc.13 i 14).

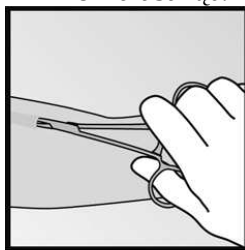


Ryc.13

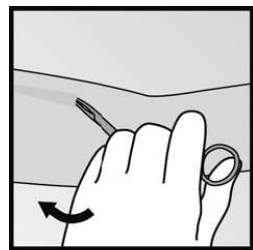


Ryc.14

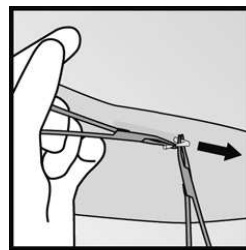
- Jeśli implant nie jest widoczny, delikatnie wprowadzić kleszczyki w miejscu nacięcia (Ryc.15). Chwyć implant. Przełożyć kleszczyki do drugiej ręki (Ryc.16). Przy pomocy innych kleszczyków starannie rozdzielić tkankę otaczającą implant (Ryc.17). Wówczas implant można usunąć.



Ryc.15



Ryc.16



Ryc.17

- Potwierdzić, że cały implant o długości 4 cm został usunięty mierząc jego długość.
- Jeśli kobieta chciałaby kontynuować stosowanie produktu Implanon NXT, nowy implant można wprowadzić bezpośrednio po usunięciu poprzedniego (patrz punkt 4.2.5 „Jak wymieniać Implanon NXT”).
- Po usunięciu implantu, zamknąć miejsce nacięcia opatrunkiem typu „motylek”.
- Nałożyć sterylny gazik oraz opatrunek uciskowy, aby nie dopuścić do powstania zasinienia. Pacjentka może usunąć opatrunek uciskowy po 24 godzinach natomiast gazik po 3-5 dniach od założenia implantu.

4.2.5 Jak wymieniać Implanon NXT

Po usunięciu poprzedniego implantu nowy może być założony od razu, jak to opisano w punkcie 4.2.3 „Jak zakładać Implanon NXT”.

Nowy implant można wprowadzić w to samo ramię i często poprzez to samo nacięcie, przez które był usuwany poprzedni implant. Jeśli wykorzystywane będzie to samo nacięcie, należy znieczulić miejsce wprowadzenia implantu np. 2 ml 1% lidokainy, podając ją bezpośrednio pod skórę, sąsiadującą z nacięciem wzdłuż „kanału wprowadzenia implantu” oraz przestrzegać instrukcji.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Implanon NXT.
- Występowanie obecnie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.
- Obecność lub podejrzenie nowotworów złośliwych zależnych od hormonów płciowych.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkich chorób wątroby, do czasu powrotu wskaźników czynności wątroby do normy.
- Krwawienie z dróg rodnych o nieznanej przyczynie.
- Ciąża lub podejrzenie ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

4.4.1 Ostrzeżenia

Jeśli u pacjentki stwierdzona jest którakolwiek z chorób wymienionych poniżej, korzyści ze stosowania progestagenu należy wyważyć względem potencjalnego ryzyka i przedyskutować to z kobietą przed podjęciem przez nią decyzji o założeniu implantu Implanon NXT. W przypadku nasilenia, zaostrzenia lub pojawienia się po raz pierwszy którejkolwiek z chorób opisanych poniżej kobieta powinna skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Lekarz zadecyduje wówczas, czy zaprzestać stosowania produktu Implanon NXT.

- Ryzyko raka piersi rośnie generalnie z wiekiem. W czasie stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych ryzyko rozpoznania raka piersi w niewielkim stopniu wzrasta. Zwiększone ryzyko stopniowo zmniejsza się w ciągu 10 lat od zaprzestania stosowania doustnych produktów antykoncepcyjnych i nie jest związane z długością okresu ich stosowania, ale z wiekiem kobiety w czasie, gdy je stosowała. Spodziewaną liczbę zdiagnozowanych przypadków raka piersi na 10 000 kobiet, które stosują złożone doustne produkty antykoncepcyjne (do 10 lat po zaprzestaniu ich stosowania), w porównaniu z grupą kobiet nigdy nie stosujących takich leków, wyliczono dla odpowiadających grup wiekowych w tym samym przedziale czasu na: 4,5/4 (16-19 lat), 17,5/16 (20-24 lata), 48,7/44 (25-29 lat), 110/100 (30-34 lata), 180/160 (35-39 lat) i 260/230 (40-44 lata). Ryzyko u kobiet stosujących produkty antykoncepcyjne, zawierające wyłącznie progestageny, jest prawdopodobnie porównywalne, jak w przypadku kobiet, stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Jednakże w przypadku tych produktów, dane w mniejszym stopniu pozwalają na wyciągnięcie wniosków. Zwiększenie ryzyka związanego z doustnymi produktami antykoncepcyjnymi jest niewielkie, w porównaniu z ryzykiem zachorowania na raka piersi przez całe życie. Nowotwory piersi zdiagnozowane u kobiet stosujących doustne produkty antykoncepcyjne są zwykle mniej zaawansowane niż u kobiet nie stosujących doustnej antykoncepcji. Zwiększone ryzyko, obserwowane u kobiet stosujących doustne produkty antykoncepcyjne, może wiązać się z wcześniejszą diagnozą, biologicznym działaniem doustnych produktów antykoncepcyjnych lub skojarzeniem obu tych czynników.
- W przypadku wystąpienia ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby, kobietę należy skierować do specjalisty.
- Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych ze zwiększoną zachorowalnością na żylną chorobę zatorowo-zakrzepową (zakrzepicę żył głębokich oraz zatorowość płucną). Chociaż znaczenie kliniczne tej obserwacji dla etonogestrelu (biologicznie czynnego metabolitu desogestrelu), stosowanego w celach antykoncepcyjnych bez dodatku składnika estrogenowego jest nieznane, implant należy usunąć w przypadku wystąpienia zakrzepicy. Usunięcie implantu należy rozważyć w przypadku długiego unieruchomienia wskutek operacji lub choroby. Mimo, że Implanon NXT jest antykoncepcją opartą jedynie na progestagenie zaleca się wykonać ocenę czynników, które powodują wzrost ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zatorowości płucnej. Kobiety z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie należy przestrzec przed możliwością nawrotu.
- Jeśli w czasie stosowania produktu Implanon NXT dojdzie do rozwoju nadciśnienia lub jeśli znaczący wzrost wartości ciśnienia tętniczego nie odpowiada w sposób zadowalający na terapię przeciwnadciśnieniową, należy zaprzestać stosowania produktu Implanon NXT.
- Stosowanie produktów antykoncepcyjnych zawierających progestageny może wpływać na obwodową insulinooporność oraz tolerancję glukozy. Dlatego kobiety z cukrzycą należy starannie monitorować w pierwszych miesiącach stosowania produktu Implanon NXT.

- W rzadkich przypadkach może wystąpić ostuda, szczególnie u kobiet, u których wystąpiła ona w okresie ciąży. W czasie stosowania produktu Implanon NXT kobiety z tendencją do ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe.
- Działanie antykoncepcyjne implantu Implanon NXT zależy od stężenia etonogestrelu w osoczu, które jest odwrotnie proporcjonalne do masy ciała i zmniejsza się wraz z upływem czasu po wprowadzeniu implantu. Doświadczenie kliniczne, w trzecim roku u kobiet z większą masą ciała jest ograniczone. Dlatego nie można wykluczyć, że skuteczność antykoncepcyjna u tych kobiet w trzecim roku stosowania implantu będzie zmniejszona w porównaniu z grupą kobiet o prawidłowej masie ciała. Lekarze mogą, zatem rozważyć wcześniejszą wymianę implantu u kobiet z nadwagą.
- Implant może ulec wydaleniu, szczególnie, jeśli nie został wprowadzony zgodnie z instrukcjami podanymi w punkcie 4.2.3 „Jak zakładać Implanon NXT” lub wskutek miejscowego stanu zapalnego.
- W rzadkich przypadkach, głównie wskutek zbyt głębokiego początkowego wprowadzenia implantu (patrz również punkt 4.2.3 „Jak zakładać Implanon NXT”) i (lub) zewnętrznej siły (np. manipulacji przy implantacji lub uprawiania sportów kontaktowych), implant może ulec przemieszczeniu z miejsca wprowadzenia. W takich przypadkach lokalizacja implantu może być trudniejsza, a usunięcie wymagać większego nacięcia (patrz punkt 4.2.4 „Jak usuwać Implanon NXT”). Jeśli implantu nie można usunąć, działanie antykoncepcyjne oraz ryzyko działań niepożądanych progestagenu mogą trwać przez dłuższy okres czasu, niż życzy sobie tego kobieta.
- Przy stosowaniu hormonalnych produktów antykoncepcyjnych o małych dawkach może dojść do nadmiernego rozwoju pęcherzyków jajnikowych, tak, że osiągną one rozmiary większe niż w prawidłowym cyklu. Zazwyczaj, powiększone pęcherzyki zanikają samoistnie. Często nie dają objawów; w pewnych przypadkach mogą być przyczyną łagodnego bólu brzucha. Rzadko wymagają interwencji chirurgicznej.
- Ochrona przed ciążą pozamaciczną, jaką dają tradycyjne produkty antykoncepcyjne zawierające tylko progestagen, nie jest tak duża, jak w przypadku złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych, co jest związane z częstszym występowaniem owulacji. Pomimo, że Implanon NXT w sposób ciągły będzie hamował owulację, ciążę pozamaciczną należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej u kobiet z zatrzymaniem miesiączki i bólami brzucha.
- W czasie ciąży i stosowania hormonów płciowych zgłaszano występowanie następujących chorób, ale nie ustalono ich związku ze stosowaniem progestagenów: żółtaczką i (lub) świąd związany z cholestazą; kamica żółciowa; porfiria; toczeń rumieniowaty układowy; zespół hemolityczno-mocznicowy; płasawica Sydenhama; opryszczka ciężarnych; utrata słuchu związana z otosklerozą oraz (dziedziczny) obrzęk naczynioruchowy.

4.4.2 Badanie lekarskie

Przed założeniem lub wymianą implantu Implanon NXT należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) oraz wykluczyć ciążę. Należy zmierzyć ciśnienie krwi oraz przeprowadzić badanie przedmiotowe, uwzględniając przeciwwskazania (punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (punkt 4.4.1). Zaleca się, aby kobieta zgłosiła się na badanie kontrolne 3 miesiące po założeniu implantu Implanon NXT. W czasie badania kontrolnego należy wykonać pomiar ciśnienia krwi oraz przeprowadzić dokładny wywiad w przypadku jakichkolwiek pytań, skarg lub wystąpienia działań niepożądanych.

Częstość i rodzaj następnych badań okresowych należy dostosować w sposób indywidualny, według oceny klinicznej.

Należy poinformować pacjentkę, że Implanon NXT nie chroni przed zakażeniem HIV (AIDS) i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

4.4.3 Zmniejszona skuteczność

W przypadku jednoczesnego stosowania innych leków skuteczność implantu Implanon NXT może się zmniejszyć (patrz punkt 4.5.1 „Interakcje”).

4.4.4 Zmiana profilu krwawień z dróg rodnych

W czasie stosowania produktu Implanon NXT kobiety mogą zaobserwować zmiany w krwawieniu miesięczkowym, których nie da się przewidzieć przed założeniem implantu. Zmiana dotyczy pojawienia się nieregularnych miesiączek (brak krwawień, rzadko występujące, częste lub ciągle krwawienia) oraz częstości pojawiania się krwawienia, intensywności krwawień (zwiększona lub zmniejszona) lub czasu trwania krwawienia. Brak krwawień raportowano u 1 na 5 kobiet natomiast u kolejnych 1 na 5 kobiet raportowano częste i (lub) przedłużające się krwawienia. Na podstawie przebiegu krwawień w czasie pierwszych trzech miesięcy większość kobiet może określić przebieg kolejnych. Informacja, poradnictwo oraz stosowanie kalendarzyka może poprawić stopień akceptacji przez kobietę nowego profilu krwawień. Ocena krwawienia z dróg rodnych powinna być przeprowadzona *ad hoc* i może uwzględniać badanie w celu wykluczenia choroby ginekologicznej lub ciąży.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Uwaga: należy skonsultować wszystkie dodatkowo przepisywane leki w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji.

- **Wpływ innych produktów leczniczych na Implanon NXT**

Interakcje pomiędzy hormonalnymi produktami antykoncepcyjnymi i innymi lekami mogą prowadzić do krwawienia miesięczkowego i (lub) obniżenia skuteczności antykoncepcyjnej. W literaturze opisano poniższe interakcje (głównie dla złożonych produktów antykoncepcyjnych, ale czasami także dla produktów antykoncepcyjnych zawierających wyłącznie progestagen).

Metabolizm wątrobowy

Interakcje mogą wystąpić z lekami, które indukują enzymy wątrobowe, szczególnie enzymy cytochromu P450, co może skutkować zwiększonym klirenssem hormonów płciowych (np. fenytoina, fenobarbital, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna, oraz stosowane w HIV (np. rytonawir, nelfinawir, newirapina) a także okskarbazepina, topiramat, felbamat, gryzeofulwina i produkt ziołowy – ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)).

Prowadzenie pacjenta

Kobiety przyjmujące jednocześnie którekolwiek leki z wymienionych powyżej grup leków powinny stosować dodatkowo, oprócz implantu Implanon NXT, niehormonalną metodę antykoncepcji. W przypadku leków indukujących enzymy wątrobowe, niehormonalną metodę antykoncepcyjną należy stosować w czasie podawania leku oraz przez 28 dni po zakończeniu terapii.

U kobiet leczonych przewlekłe lekami indukującymi enzymy wątrobowe, zaleca się usunięcie implantu i zastosowanie niehormonalnej metody antykoncepcji.

Zwiększenie stężenia hormonów w osoczu związane jest z równocześnie podawanymi lekami

Leki (np. ketokonazol) indukujące enzymy wątrobowe takie jak CYP3A4, mogą powodować wzrost poziomu hormonów w osoczu.

- **Wpływ produktu Implanon NXT na inne produkty lecznicze**

Hormonalne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych leków. W związku z tym, ich stężenie w osoczu i tkankach może być zwiększone (np. cyklosporyny) lub zmniejszone (np. lamotryginy).

- **Badania laboratoryjne**

Dane uzyskane dla doustnych produktów antykoncepcyjnych wykazały, że steroidy mogą wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym biochemiczne parametry czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenie białek (nośnikowych) w osoczu, np. globuliny wiążące kortykosteroidy oraz frakcje lipidowo/lipoproteinowe, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry koagulacji i fibrynolizy. Zmiany te zwykle pozostają w granicach normy. Nie wiadomo, do jakiego stopnia dotyczy to produktów antykoncepcyjnych, zawierających tylko progestageny.

4.6 Ciąża i laktacja

Implanon NXT jest przeciwwskazany w okresie ciąży. Jeśli w czasie stosowania implantu Implanon NXT kobieta zajdzie w ciążę, implant należy usunąć. Badania na zwierzętach wykazały, że bardzo duże dawki substancji o działaniu progestagennym mogą powodować maskulinizację płodów żeńskich. Obszerne badania epidemiologiczne nie potwierdziły zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dziecka, jeżeli kobieta stosowała doustne produkty antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, ani wpływu teratogennego tych leków, stosowanych w sposób niezamierzony w okresie ciąży. Chociaż dotyczy to wszystkich doustnych produktów antykoncepcyjnych, nie jest jasne, czy dotyczy także produktu Implanon NXT.

Dane uzyskane w badaniach z zakresu bezpieczeństwa farmakoterapii dla różnych produktów zawierających etonogestrel i dezogestrel (etonogestrel jest metabolitem dezogestrelu) również nie wskazują na zwiększone ryzyko.

Dane kliniczne wskazują, że Implanon NXT nie wpływa na wydzielanie oraz jakość pokarmu kobiecego (stężenie białka, laktozy i tłuszczu). Jednakże niewielkie ilości etonogestrelu są wydzielane do mleka. Przyjmując dobowe spożycie mleka na 150 ml/kg, średnia dobową dawką etonogestrelu, jaką spożywałoby niemowlę, wynosi około 27 ng/kg/dobę po jednym miesiącu uwalniania etonogestrelu z implantu. Odpowiada to w przybliżeniu 2,2% dobowej dawki u matki, wyliczonej względem masy ciała oraz około 0,2% szacowanej bezwzględnej dobowej dawki u matki. Stężenie etonogestrelu w pokarmie w okresie laktacji spada wraz z upływem czasu.

Ograniczone dane z długoterminowej obserwacji są dostępne w przypadku 38 dzieci, których matki miały założony implant pomiędzy 4. a 8. tygodniem po porodzie. Dzieci te były karmione piersią przez okres średnio 14 miesięcy, zaś obserwowane były do 36. miesiąca życia. Ocena wzrastania oraz rozwoju fizycznego i psychomotorycznego nie wykazała różnic w porównaniu do karmionych piersią dzieci, których matki stosowały wkładkę wewnątrzmaciczną (n=33). Niemniej jednak rozwój i wzrost dziecka należy starannie obserwować. W oparciu o dostępne dane, Implanon NXT można stosować w okresie karmienia piersią i powinien być założony w czwartym tygodniu po porodzie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

W oparciu o profil farmakodynamiczny oczekuje się, że Implanon NXT nie wykazuje lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

W czasie stosowania produktu Implanon NXT kobiety mogą zaobserwować zmiany w krwawieniu miesięczkowym, których nie da się przewidzieć przed założeniem implantu. Zmiana dotyczy pojawienia się nieregularnych miesiączek (brak krwawień, rzadko występujące, częste lub ciągłe krwawienia) oraz częstości pojawiania się krwawienia, intensywności krwawień (zwiększona lub zmniejszona) lub czasu trwania krwawienia. Brak krwawień zareportowano u 1 na 5 kobiet natomiast u kolejnych 1 na 5 kobiet raportowano częste i (lub) przedłużające się krwawienia. Rzadko raportowano obfite krwawienia. Zgłaszane w badaniach klinicznych zmiany w krwawieniach miesięczkowych były najczęstszym powodem zaprzestania terapii (około 11%). Na podstawie przebiegu krwawień w czasie pierwszych trzech miesięcy większość kobiet może określić przebieg kolejnych.

Zgłaszane w badaniach klinicznych możliwe działania niepożądane wymieniono w tabeli poniżej.

Układ narządów	Działanie niepożądane wg MedDRA ¹		
	Bardzo częste > 1/10	Częste < 1/10, ≥ 1/100	Niezbyt częste < 1/100, ≥ 1/1000
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia pochwy		zapalenie gardła, katar, zakażenie układu moczowego
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększenie apetytu	
Zaburzenia psychiczne		chwiejność emocjonalna, obniżony nastrój, nerwowość, zmniejszone libido	niepokój, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	zawroty głowy	migrena, senność
Zaburzenia naczyń		uderzenia gorąca	
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha, nudności, wzdęcie	wymioty, zaparcia, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	trądzik	wypadanie włosów	nadmierne owłosienie, wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości			bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni, bóle kostno-mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	tkliwość piersi, ból piersi, nieregularne krwawienia miesięczne	bolesne krwawienia miesięczne, torbiele jajników	nadmierna wydzielina z dróg rodnych, dyskomfort w obrębie sromu i pochwy, mlekotok, powiększenie piersi, świąd narządów płciowych
Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania		ból w miejscu wprowadzenia implantu, reakcja w miejscu wprowadzenia implantu, zmęczenie,	gorączka, obrzęki

		objawy grypopodobne, bóle	
Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała	

¹W celu opisanego pewnych reakcji niepożądanych wymieniono najbardziej odpowiednie terminy klasyfikacji MedDRA (wersja 10.1). Nie wymieniono synonimów oraz pokrewnych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem produktu Implanon NXT, ale powinny one także być brane pod uwagę.

Po wprowadzeniu produktu na rynek, w rzadkich przypadkach, zaobserwowano znamienne klinicznie wzrost ciśnienia tętniczego. Zareportowano również występowanie łojotoku. Może wystąpić pokrzywka (pogorszenie się) oraz obrzęk naczyń ruchomy i (lub) dziedziczne pogorszenie się obrzęku naczyń ruchomych. W czasie wprowadzania i usuwania implantu może dojść do powstania zasinienia, niewielkiego miejscowego podrażnienia, a także może wystąpić ból, świąd lub zakażenie. W miejscu wprowadzenia implantu może dochodzić do procesów zwłóknienia, może dojść do formowania blizn lub rozwinięcia ropnia. Mogą wystąpić parestezje lub objawy przypominające parestezje, możliwe jest wydalanie implantu lub jego przemieszczenie (patrz punkt 4.4.1 „Ostrzeżenia”). W czasie usuwania implantu może być konieczny zabieg chirurgiczny. W rzadkich przypadkach raportowano ciążę pozamaciczną (patrz punkt 4.4.1 „Ostrzeżenia”).

U kobiet stosujących (doustne złożone) produkty antykoncepcyjne mogą wystąpić liczne (ciężkie) działania niepożądane. Obejmują one: żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, tętniczą chorobę zakrzepowo-zatorową, nadciśnienie, nowotwory zależne od hormonów (np. rak wątroby, rak piersi), oraz ostudę. Niektóre działania niepożądane zostały bardziej szczegółowo opisane w punkcie 4.4. „Specjalne ostrzeżenia oraz środki ostrożności dotyczące stosowania”.

4.9 Przedawkowanie

Przed założeniem nowego implantu poprzedni zawsze należy usunąć. Nie są dostępne dane na temat przedawkowania etonogestrelu. Generalnie nie zgłaszano ciężkiego szkodliwego działania po przedawkowaniu produktów antykoncepcyjnych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny, kod ATC: G03AC08

Implanon NXT jest nie ulegającym biodegradacji, nie przepuszczającym promieni rentgenowskich implantem do stosowania podskórnego, znajdujący się w sterylnym, gotowym do jednorazowego użycia aplikatorze. Etonogestrel jest biologicznie aktywnym metabolitem dezogestrelu, progestagenu wchodzącego w skład wielu doustnych produktów antykoncepcyjnych. Strukturalnie jest to pochodna 19-nortestosteronu, która z wysokim powinowactwem wiąże się z receptorami dla progesteronu w narządach docelowych. Działanie antykoncepcyjne etonogestrelu polega przede wszystkim na hamowaniu owulacji. Owulacje nie są obserwowane w pierwszych dwóch latach stosowania implantu i bardzo rzadko w trzecim roku. Poza hamowaniem owulacji etonogestrel powoduje zmiany w śluzie szyjkowym, co utrudnia migrację plemników. Badania kliniczne przeprowadzono u kobiet pomiędzy 18 a 40 rokiem życia. Choć nie przeprowadzono bezpośredniego porównania, skuteczność antykoncepcyjna okazała się co najmniej porównywalna ze stwierdzoną dla doustnych produktów antykoncepcyjnych. W trakcie badań klinicznych nie zaobserwowano ciąży w trakcie 35 057 cykli z ekspozycją na Implanon NXT; ustalony indeks Pearl wynosi 0,00 (granice 95% przedziału ufności: 0,00–0,14). Należy jednak uświadomić sobie, że w praktyce żadna metoda nie może być uważana za skuteczną w 100%. Wysoka skuteczność antykoncepcyjna zależy między innymi od tego, że w przeciwieństwie do doustnych produktów antykoncepcyjnych, nie opiera się na regularnym

przyjmowaniu tabletek. Działanie antykoncepcyjne etonogestrelu jest odwracalne, co potwierdza szybki powrót normalnego cyklu miesięczkowego po usunięciu implantu. Chociaż etonogestrel hamuje owulację, aktywność jajników nie jest całkowicie hamowana. Średnie stężenia estradiolu mieszczą się powyżej wartości obserwowanych we wczesnej fazie folikularnej. W dwuletnim badaniu, w którym porównywano mineralną gęstość kości u 44 kobiet stosujących Implanon NXT i w grupie kontrolnej 29 kobiet stosujących wkładkę wewnątrzmaciczną, nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na masę kostną. Nie stwierdzono znamionnego klinicznie wpływu na metabolizm lipidów. Stosowanie leków antykoncepcyjnych zawierających progestageny może wpływać na insulinooporność oraz tolerancję glukozy. W badaniach klinicznych wykazano również, że u kobiet stosujących Implanon NXT krwawienia miesięczne są mniej bolesne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wprowadzeniu implantu, etonogestrel szybko wchłania się do krążenia. Stężenia hamujące owulację osiągane są w ciągu 1 doby. Maksymalne stężenia w surowicy (pomiędzy 472 a 1270 pg/ml) osiągane są w ciągu 1 do 13 dni. Tempo uwalniania leku z implantu zmniejsza się w czasie. W rezultacie stężenia w surowicy szybko zmniejszają się w ciągu pierwszych kilku miesięcy. Pod koniec pierwszego roku średnie stężenie wynosi około 200 pg/ml (zakres 150-261 pg/ml) i powoli spada do 156 pg/ml (zakres 111-202 pg/ml) pod koniec trzeciego roku. Obserwowaną zmienność stężeń w surowicy można przypisać częściowo wpływowi zmian masy ciała.

Dystrybucja

Etonogestrel jest w 95,5-99% związany z białkami osocza, głównie albuminami i w mniejszym stopniu z globuliną wiążącą hormony płciowe. Centralna i całkowita objętość dystrybucji wynosi, odpowiednio, 27 l i 220 l i podlega dużym wahaniom w czasie stosowania produktu Implanon NXT.

Metabolizm

Etonogestrel podlega hydroksylacji i redukcji. Metabolity są sprzęgane do postaci siarczanów i glukuronianów. Badania na zwierzętach pokazują, że krążenie jelitowo-wątrobowe prawdopodobnie nie wpływa na progestagenową aktywność etonogestrelu.

Eliminacja

Po dożylnym podaniu etonogestrelu okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 25 godzin, a klirens około 7,5 l/godz. Zarówno klirens, jak i okres półtrwania w fazie eliminacji pozostają stałe w okresie leczenia. Zarówno etonogestrel jak i jego metabolity w postaci wolnych steroidów, jak i związków sprzężonych, wydalone są z moczem i kałem w proporcji 1,5: 1. Po podaniu etonogestrelu kobietom w okresie laktacji, jest on wydzielany do mleka, przy czym współczynnik mleko/surowica wynosi 0,44: 0,50 w czasie pierwszych czterech miesięcy. U kobiet karmiących, średnie przenoszenie etonogestrelu do organizmu niemowlęcia wynosi około 0,2% dobowej dawki u matki (2,2% wartości normalizowane na kg masy ciała). Stężenia wykazują stopniowy i statystycznie znamieny spadek w czasie.

5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

Badania toksykologiczne nie ujawniły żadnych innych działań niż te, które można wytłumaczyć na podstawie hormonalnych właściwości etonogestrelu, niezależnie od drogi jego podawania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Implant

Rdzeń: Kopolimer etylenowinylooctowy (28% octan winylu, 43 mg)

Otoczka: Siarczan baru (15 mg)
Kopolimer etylenowinylooctowy (14% octan winylu, 15 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

Implanon NXT nie powinien być zakładany po terminie ważności zamieszczonym na opakowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania dla produktu Implanon NXT.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 1 implant (o długości 4 cm i 2 mm średnicy) znajdujący się w sterylnym, gotowym do jednorazowego użycia aplikatorze. Aplikator zawierający implant znajduje się w blistrze wykonanym z przezroczystego politereftalanu etylenu z domieszką glikolu (PETG) powlekany folią z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE).

Zawartość blistra jest sterylna, chyba że opakowanie zostało uszkodzone lub otwarte.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Patrz punkt 4.2.

Aplikator jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

N.V Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holandia.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11644

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU ORAZ DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA

30.04.2004/ 15.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO